

**Paradigmaváltás a klímaváltozás és a mortalitás  
közötti összefüggések igazságügyi orvostani  
szempontból történő megítélésében**

**dr. Törő Klára**

**Doktori értekezés**

2016.

## Tartalomjegyzék

<b>Bevezetés, előzményi adatok</b>	4. oldal
A téma aktualitása és jelentősége	4. oldal
Az igazságügyi orvostan jelenkori feladatai, küldetése	6. oldal
A környezeti halál	10. oldal
A klinikai igazságügyi orvostan	11. oldal
<b>Környezet-meteorológiai paraméterek</b>	12. oldal
<b>A környezet-meteorológiai tényezők egészségügyi hatásai</b>	26. oldal
Orvosmeteorológia	30. oldal
<b>A meteorológiai paraméterek vizsgálata</b>	32. oldal
<b>természetes okú halálesetekben</b>	
A hirtelen szívhalál	33. oldal
<b>A kardiovaszkuláris hirtelen halál</b>	36. oldal
<b>orvos-meteorológiai rizikó faktorainak elemzése</b>	
Kardiovaszkuláris mortalitás az igazságügyi orvostanban	39. oldal
– nemzetközi összehasonlítás	
A tüdőembólia és a meteorológiai paraméterek vizsgálata	44. oldal
<b>Kliniko-patológiai vizsgálatok, morfológiai elemzések</b>	56. oldal
Post mortem vizsgálatok	66. oldal
A korróziós koronária készítmények kapcsán vizsgált patomorfológiai elváltozások	72. oldal
A hirtelen halál és a genetikai tényezők összefüggéseinek vizsgálata	81. oldal
Természeti veszélyforrások	88. oldal
Baleset	88. oldal
Öngyilkosság	90. oldal

Tömegkatasztrófák	95. oldal
Mentés, kárrendezés, személyazonosítás tömegkatasztrófa esetén	96. oldal
Környezet-meteorológiai faktorok – Környezeti balesetek	98. oldal
<b>Megbeszélés</b>	106. oldal
<b>Összefoglalás</b>	120. oldal
Köszönetnyilvánítás	123. oldal
A dolgozat alapjául szolgáló tudományos közlemények	124. oldal
<b>Irodalomjegyzék</b>	126. oldal

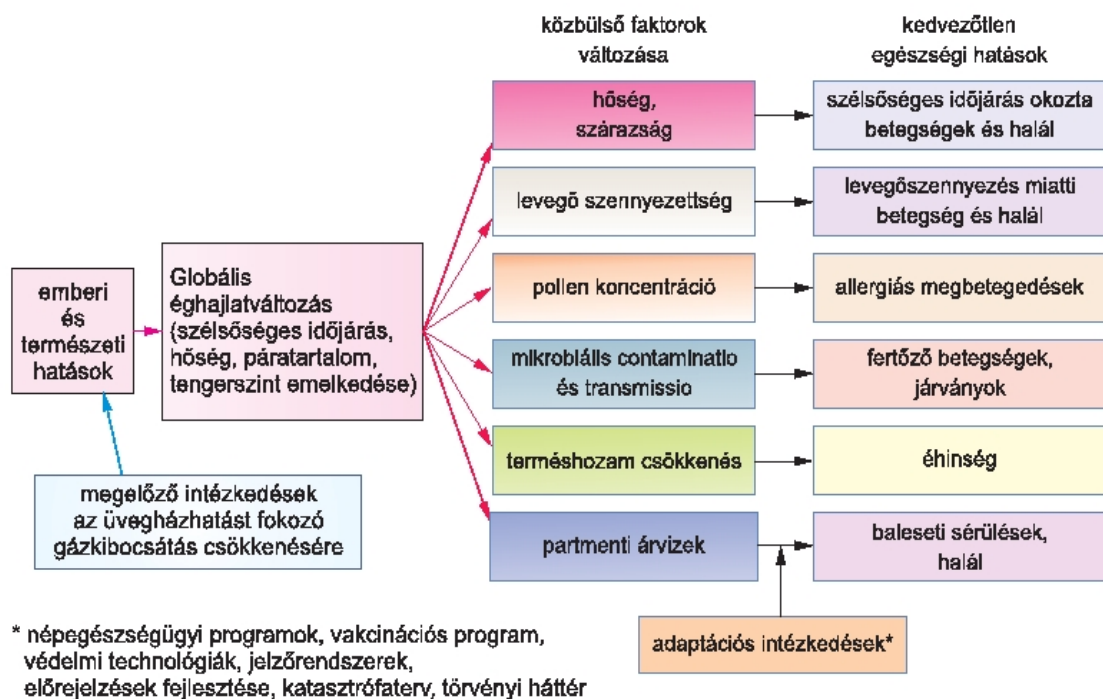
# Bevezetés, előzményi adatok

## A téma aktualitása és jelentősége

Az éghajlatváltozás korunk egyik legfontosabb, az emberiség jövőjét alapvetően meghatározó tényezőjévé válik. Az elmúlt években a globális felmelegedés legfőbb okának az emberi tevékenység okozta növekvő üvegházgáz kibocsátást tekintették, melynek eredményeképpen az ember környezetét folyamatosan túlterhelte, és megváltoztatta a geo-biológiai rendszereket. Napjainkban azonban egyre inkább előtérbe kerül az a feltételezés, mely szerint a jelenleg egyre nagyobb ütemű felmelegedés a Föld klimatikus hullámzásának részjelensége, a jégkorszakok közötti ún. *interglaciális* sajátos és törvényszerű jellegzetessége. Akár az első, akár a második feltételezés miatti globális éghajlatváltozásról van szó, az emberi életre, egészségre, betegségek kialakulására igen nagy hatással lesz. Az utóbbi évtizedekben a klímaváltozás számos mezőgazdasági, ipari, gazdasági, szociális és társadalmi következményét intenzíven vizsgálják. Habár az éghajlati tényezők egészségügyi hatásai már évszázadok óta ismertek, a tudomány mind ez ideig adós maradt az éghajlatváltozás átfogó orvos-biológiai vonatkozású elemzésével, a klímamodellek egészségügyi szempontjainak feltárásával. Számos nemzetközi [Confalonieri et al., 2015.; McMichael, 2015.; Cheng et al., 2014.; D'Amato et al., 2015.; Hanna et al., 2015.; Barrett, 2015.; Bennett et al., 2015.; Watts et al., 2015.; Gerardi et al., 2014.; Admasu et al., 2015.; Rehill et al., 2015.; Bennett et al., 2014.; Guo et al., 2013.; Scott, 2007.] és néhány kiváló hazai [Trájer et al., 2014.; Trájer et al., 2013.; Dura et al., 2010.; Bhattoa et al., 2013.; Becker et Merkely, 2012.; Molnár et al., 2010.; Takács-Sánta, 2005.; Gulácsi et al., 2007.; Józán, 2012.] publikáció tanúskodik arról, hogy megkezdődött az egészségügyi hatások vizsgálata, és várható, hogy a közeljövőben a kutatás egyre intenzívebbé és komplexebbé válik.

A környezet-meteorológiai tényezők, mint potenciális rizikó faktorok, a napjainkban tapasztalható klímaváltozás kapcsán különös jelentőséggel bírnak, a morbiditási és mortalitási tendenciákat érdemben befolyásolhatják [Analitis et al., 2014.; Wang et al.,

2015.; Parham et al., 2015.; Lowe et al., 2015.; Minh An et al., 2014.; Berko et al., 2014.]. Az időjárási tényezők és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti kapcsolat mára már általánosan elfogadott [De Blois et al., 2015.; Oudin Åström et al., 2015.; Chau et al., 2014.; Lubczyńska et al., 2015.; Shaposhnikov et al., 2014.], és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere egyre jobban feltérképezetté válik [Zhang et al., 2015.; Di Resta et al., 2015.; Hoshi et al., 2015.; Ng et al., 2015.]. Ugyanakkor még nincsenek arra vonatkozó bizonyító értékű vizsgálatok, hogy összefüggés lenne az időjárási tényezők változására adott szervezeti válaszreakciók és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere között. Tekintettel az éghajlatváltozás hatásainak jelentőségére, a jövő orvosmeteorológiai kutatásának fontos célkitűzése lehet a klímaadaptáció és a genetikai tényezők közötti összefüggés igazolása, melynek összefüggéseit az 1. ábrán gyűjtöttem össze és összegeztem. A post mortem morfológiai vizsgálatok eredményei meghatározhatják nemcsak az igazságügyi orvostan szakterületéhez kötődő laboratóriumi elemzések irányát és céljait, hanem hozzájárulhatnak a klinikai diagnosztika és terápia fejlődéséhez is. A klímaváltozás és a környezet-meteorológiai tényezők jelentőségének felismerése azon paradigmaváltáshoz vezet, mely újszerű szemlélettel, a mortalitási tendenciák felismerésével vezet a hatékony prevenciók stratégia kidolgozásához.



1. ábra. A klímaváltozás hatásainak elemzése

## Az igazságügyi orvostan jelenkori feladatai, küldetése

Az igazságügyi orvostan diszciplína alapvető és az egyik legfontosabb küldetése, hogy közrehasznosson az emberi élet védelmében, az egészség megőrzésében, a társadalom tagjainak testi épségének és jólétének biztosításában, feltárja az emberi élet elleni erőszakos cselekmények okozta sérülések és károsodások körét, valamint, hogy hathatós segítséget nyújtson ezek megelőzésében. Fennmaradásához és tudományos eredményeinek további hasznosításához elengedhetetlen a szakterület korábbi hagyományainak és a jelen kor tudományos vívmányainak összehangolása. Fejlődése szorosan összefügg az orvostudomány, az egészségtudomány és a jogtudomány alakulásával. A post mortem morfológiai vizsgálatok eredményei meghatározhatják nemcsak az igazságügyi orvostan szakterületéhez kötődő laboratóriumi elemzések irányát és céljait, hanem hozzájárulhatnak a klinikai diagnosztika és terápia fejlődéséhez is.

A szakterület interdiszciplináris jellege meghatározó volt az elmúlt évtizedek gyakorlatában, és különösen fontos a jogrend folyamatos változása kapcsán. Az igazságügyi orvostan alkalmazott tudomány, mely az orvosi és biológiai bizonyítékok feltárásával segíti az igazságszolgáltatást, sajátos jellegzetessége, hogy kiterjedt kapcsolati rendszerrel, hatékony kommunikációs módszerekkel rendelkezik, aminek következtében számos társadalomtudományi és természettudományi szakterülettel szoros együttműködést alakít ki (1. táblázat). Az igazságügyi orvostan felhasználja és fejleszti nemcsak az orvosi morfológiai és klinikai tudományok eredményeit, hanem a környezet-egészségügyi, közegészségügyi, epidemiológiai, meteorológiai tudományok vívmányait is.

<b>Célok</b>	<b>Küldetés</b>
Az igazságszolgáltatás támogatása	A szakterület epidemiológiai, patológiai eredményeinek hasznosítása az igazságszolgáltatásban
A halál okának és a halál módjának meghatározása	A klinikai orvostudományok segítése (clinical forensic medicine)
Aktás szakértés (büntető ügy, polgári peres ügy)	Az alaptudományok- és alkalmazott tudományok előmozdítása
Szervezeti háttér fejlesztése	Az új társadalmi, tudományos és környezeti trendek felismerése
A kapcsolati rendszer hasznosítása, PR tevékenység	Társadalmi hasznosság
Alkalmazkodás	Fejlődés, fennmaradás

1. táblázat – Az igazságügyi orvostan céljai és küldetése

A technológiák multidiszciplinális integrációja megteremtette a modern szemléletű igazságügyi orvostan kialakulását. A hagyományos, ill. klasszikus igazságügyi boncolás és kórszövettani vizsgálat mellett egyéb technikák is a rutin eljárások közé sorolhatóak, mint a molekuláris genetikai vizsgálatok [Phillips et al., 2015.; Bus et al., 2015.], post mortem CT és MRI vizsgálatok [Leth, 2015.; Gitto et al., 2014.; Maiese et al., 2014.], post mortem CT angiografiay [Mokrane et al., 2014.; Vogel et al., 2013.] vagy a korróziós technikák [Katristsis et al., 1982.].

A haláleset helyszíni vizsgálatában az igazságügyi orvostan széleskörű szolgáltatásokat és innovatív programokat biztosít [Gao et al., 2015.; Phillips et al., 2015.; Rohlf et al., 2015.; Langford et al., 2015.; Kayser, 2015.; Edelman et al., 2012.]. Hazánkban nincs egységes, a halálesetek kivizsgálására létrehozott szervezet, mint pl. az angolszász területeken működő „coroner” hálózat, hanem az egészségügyi jogszabályok alapján a haláleseteket az úgynevezett *halottvizsgálat* keretében a területi ellátási kötelezettséggel rendelkező egészségügyi szolgálatok – házi orvosi, házi gyermekorvosi szolgálatok, valamint ügyeleti szolgáltatók - orvosai végzik. A *helyszíni halottvizsgálat* az első lépés a haláleset körülményeinek kivizsgálása során. A halottvizsgálatot végző orvosokra nagy felelősség hárul, ugyanis az ő munkájuk képezi az első szűrőt a vizsgálati rendszerben. Megfelelő alapossgal végzett vizsgálatuk vetheti fel, a helyszíni halottvizsgálat alapján a bűncselekmények, így a gyermekbántalmazások gyanúját. A halál bekövetkeztét helyszíni halottvizsgálattal kell megállapítani (Egészségügyi törvény, 351/2013. Korm. rendelet), mely vizsgálat kiterjed a halál tényének, módjának és okának megállapítására.

*A halottvizsgálat során az első teendő a halál bekövetkezte tényének megállapítása.* A jogszabály szerint a halottvizsgálat orvosi feladat, azonban a halál bekövetkeztét mentőtiszt is megállapíthatja. Ez történhet az életfunkciók hiánya (pl. keringés, légzés hiánya, és areflexia), élettal össze nem egyeztethető sérülések jelenléte, vagy a hullajelenségek megjelenése (pl. hullafoltok, hullamerevség és a holttest lehülése) alapján is.

A halottvizsgálat következő feladata a *halál módjának* megállapítása. A jogszabály megkülönböztet *természetes* és *nem természetes* módon bekövetkező halált (Eü. törvény 218. §). Nem természetes módon bekövetkező halálesetek közé tartoznak azok az esetek, melyek bűncselekmény következtében következtek be, illetve az úgynevezett

rendkívüli halálesetek. Rendkívüli halálesetnek minősülnek a balesetek következtében elhunytak, az öngyilkosságot elkövetők, a tisztázatlan körülmények között meghaltak, valamint a fogvatartottak és az ismeretlen személyazonosságú személyek halálesetei. *Helyszíni szemlére* kerül sor bűncselekmény gyanúja esetén, a nyomozást végző hatóság, általában a rendőrség, számos eszközt vet be az események pontos tisztázására. Az életellenes bűncselekmények helyszíni szemléjének hangsúlyos része a holttest vizsgálata, az úgynevezett *halottszemle*.

Haláleset bekövetkezte után már a helyszínen elsődleges kérdés lehet a halál okának (cause-of-death), és különösen a halál módjának (manner-of-death) a meghatározása. Az igazságügyi orvosszakértő számára a természetes és erőszakos halálesetek elkülönítése számos kihívást rejt magában [Lahti et al., 2014.; Schindler et al., 2014.; Molina et al., 2013.; Bowker et al., 2003.]. A halál módok között négy kategóriát különböztethetünk meg: természetes okú halál, emberölés, baleset és öngyilkosság. A post mortem vizsgálat során észlelt elváltozások utalnak arra, hogy mi történt, hogyan történt, mikor történt a halál bekövetkezte, és mi volt a halál oka és módja.

#### *A halál módok kategóriái*

- *Természetes halál* – akkor következik be, amikor a halál oka valamely természetes vagy sorsszerű megbetegedés, és a részletes post mortem vizsgálatokkal az erőszakos halálokok kizárhatóak. A természetes halál leggyakrabban a kardiovaszkularis megbetegedések következtében áll be [Risgaard et al., 2014.; Hugar et al., 2014.; De Giorgio et al., 2014.], azonban bármely szerv és szervrendszer megbetegedése esetén is bekövetkezhet természetes halál. Az igazságügyi orvostan a természetes halálesetekben belül elkülöníti az ún. hirtelen halál [Hernesniemi et al., 2015.; Naneix et al., 2015.] fogalmát, amikor a halál látszólag egészséges szervezetű egyénnél, rövid időn belül, és kimutatható külső ok nélkül következik be.
- *Emberölés* - a 2012. évi C. törvény a Büntető Törvénykönyvet (Btk.) az Országgyűlés az ember sérthetetlen és elidegeníthetetlen alapvető jogainak, továbbá az ország függetlenségének, területi épségének, gazdaságának, valamint



a nemzeti vagyonnak a védelme érdekében, Magyarország nemzetközi jogi és európai uniós kötelezettségeinek figyelembe vételével az állam kizárólagos büntető hatalmának érvényesítése céljából törvényt alkotott. A hatályos Btk. szerint az élet, a testi épség és az egészség elleni bűncselekmények a következők: Emberölés 160. § (1) Aki mást megöl, büntett miatt öt évtől tizenöt évig terjedő szabadságvesztéssel büntetendő. Erős felindulásban elkövetett emberölés 161. § Aki mást méltányolható okból származó erős felindulásban megöl, büntett miatt két évtől nyolc évig terjedő szabadságvesztéssel büntetendő. Öngyilkosságban közreműködés 162. § (1) Aki mást öngyilkosságra rábír, vagy ennek elkövetéséhez segítséget nyújt, ha az öngyilkosságot megkísérlik vagy elkövetik, büntett miatt egy évtől öt évig terjedő szabadságvesztéssel büntetendő. Magzatelhajtás 163. § (1) Aki más magzatát elhajtja, büntett miatt három évig terjedő szabadságvesztéssel büntetendő. Az igazságügyi orvostan alapvető feladata az emberölések elkülönítése a balesetektől és öngyilkosságoktól, ami számos esetben komoly kihívást jelent a legképzettebb szakemberek számára is [De Giorgio et al., 2014.; Schindler et al., 2014.; Aggrawal et al., 2015.; Burrows et al., 2012.; Schmidt et al., 2005.].

- *Baleset* - olyan negatív kimenetelű, nem várt és nem szándékos esemény, amely adott helyen és időben úgy történik, hogy annak nem volt se nyilvánvaló, se tervezett oka. Számos formában bekövetkezhet, leggyakoribbak a munkahelyi-, szabadidős-, sport-, háztartási-, közlekedési balesetek. A halálos kimenetelű balesetek, mint rendkívüli halálesetek, az igazságügyi orvostan gyakorta vizsgált esetei, amikor a különböző rizikó faktorok, környezeti tényezők, alkohol és pszichotróp szerek általi befolyásoltatás elemzése különös jelentőséggel bír [Sabre et al., 2015.; Barbosa et al., 2014.; Nielsen et al., 2014.].
- *Öngyilkosság* - olyan cselekedet, amikor valaki szándékosan önmaga halálát okozza. Számos rizikó faktor és hajlamosító tényező ismert a szakirodalomban, mint pl. a mentális zavarok [Bjørngaard et al., 2015.], az alkohol és kábítószer használat [Darke et al., 2015.], társadalmi-szociális-gazdasági nehézségek. Az öngyilkosság leggyakoribb elkövetési módja országonként változik, és részben

függ az alkalmas eszköz vagy az adott mód elérhetőségétől. A gyakori módok közé tartozik az önakasztás [Bhosle et al., 2015.], az önmérgezés [Tominaga et al., 2015.; Lapatto-Reiniluoto et al., 2013.] és a lőfegyverek használata [Bieler et al., 2014.]. Ritkábban előforduló öngyilkossági esetek is előfordulnak, mint pl. a közlekedés során elkövetett öngyilkosság [Gauthier et al., 2015.]. Évente mintegy 800 000 – 1 000 000 ember hal meg öngyilkosság következtében, így a világon a tizedik leggyakoribb halálozási forma [Värnik, 2012.; Mergl et al., 2015.].

### **A környezeti halál**

A világszerte megfigyelhető klíma változás miatt a környezet-meteorológiai faktorok halálózásra gyakorolt hatása egyre nagyobb közérdeklődésre tart számot. A szélsőséges időjárás egészségügyi következményei nagyban függnek a természetes környezet és a lokális populáció sérülékenységétől és regeneráló képességétől [Greenough et al., 2001.; Dominici et al., 2005.] (WHO database). A klímaváltozás hatásai és a szélsőséges időjárási körülmények új kihívást jelentenek az igazságügyi orvosszakértők számára a halál okának és módjának megállapításakor. A klasszikus négy halál mód kategória mellett figyelembe kell venni, hogy számos egyéb faktor is befolyásolja a természetes és erőszakos halálesetek bekövetkeztét. Figyelemmel a klímaváltozásra, a légszennyezésre, a környezeti katasztrófák előfordulására, számos tanulmány foglalkozik a környezet-meteorológiai kutatásokkal [Nikolic et al., 2010.; Cagle et Hubbard, 2005.; Goklany, 2007.; Myung et Jang, 2011.; Schaffer et al., 2012.; Barnett et al., 2012.].

A környezeti tényezők nemcsak direkt módon határozhatják meg a halálos kimenetel bekövetkeztét, mint amilyen a tompa erő okozta sérülés [Bartels et VanRooyen, 2012.], állatcsípés okozta anaphylaxia [Ihama et al., 2014.; Herbst et al., 2013.], allergiás megbetegedés [Shea et al., 2008.], járványok kialakulása [Nikoll et al., 2012.; Kovats et al., 2001.], hypothermia [Brändström et al., 2012.; Miyazato et al., 2012.; Doberentz et al., 2011.], vízbe fulladás [Kakizaki et al., 2011.] villámcsapás [Murty et al., 2009.]; hanem a kardiovaszkuláris rendszeren kifejtett rövid vagy hosszútávú hatás révén is [Kario et al., 2011.; Barnett et al., 2012.; Nielsen et al., 2011.; Cheng et Kan, 2012.]. A

meteorológiai tényezők a közlekedési balesetekben elszenvedett sérülések bekövetkeztét is befolyásolhatják [Sukhai et al., 2011.; Piercefield et al., 2011.].

Tekintettel arra, hogy a klímaváltozás a XXI. század egyik legnagyobb kihívása, a környezet-meteorológiai tényezők emberi egészségre és halálózásra kifejtett szerepének megítélése paradigmaváltást, gyökeresen új szemléletet igényel.

### **A klinikai igazságügyi orvostan**

A klinikai igazságügyi orvostan (*clinical forensic medicine*) az orvostudományok olyan ága, amelyben olyan speciális esetekkel foglalkoznak, amikor a gyógykezelés kapcsán az orvosi és jogi aspektusok egyaránt jelen vannak [Buschmann et al., 2015.; Salamati et Razavi, 2015.; Wilhelm et al., 2015.; Sewal et al., 2015.]. Az igazságügyi orvosszakértő detektálja, összegyűjti és biztosítja a bizonyítékokat [Revnitskaia et al., 2014.; MacLean et Lamparello, 2014.; Marinetti et Ehlers, 2014.]. A sérülések azonosítása, dokumentálása alapvető feladata az eljáró igazságügyi orvosszakértőnek [Laitinen et al., 2013.; Cecchetto et al., 2012.]. A sérülések keletkezési módjának (baleset, önkezűség, idegenkezűség) megítélése általában az elsődlegesen ellátó orvos feladata, aki azonban segítséget kérhet, igazságügyi orvosszakértőtől. A nemzetközi gyakorlatban általánosan elfogadott és alkalmazott ez a típusú együttműködés klinikus és igazságügyi orvosszakértő között, ugyanakkor a hazai viszonyok között még nem teljesen elterjedt a klinikai igazságügyi orvostan tapasztalatainak a hasznosítása a betegellátás során.

A klinikai igazságügyi orvostan egy olyan diszciplína az igazságügyi orvostan szakterületén belül, amely a klasszikus igazságügyi orvostan tapasztalatait és ismeretanyagát felhasználva, az egészségügyi ellátásba kerülő betegek sérüléseinek és elváltozásainak diagnosztizálásában, a károsodás mértékének meghatározásában segíti a kezelő orvost, és amely kapcsolatot vagy együttműködést teremt a betegellátásban tevékenykedő orvos és az igazságügyi orvosszakértő között. Az együttműködés célja lehet a sérülések pontos megítélése, a keletkezési mechanizmus értékelése, akár modellezése. Az együttműködés színtere általában az orvosi rendelő vagy egészségügyi intézmény. Gyermekbántalmazás esetén pl. az általános jellegű sérült gyermek-orvosszülő kapcsolat megváltozik, a kommunikációs csatornák komplex formát öltenek a betegellátás folyamatában, és a sérülések vizsgálatában egyéb szakemberek is

megjelennek, mint pl. pszichológus a lelki sérülések megítélésére, vagy a gyámhatóság, civil szervezetek szakemberei a szociális és környezeti háttér, vagy rizikó faktorok feltárására, vagy akár a nyomozó hatóság munkatársai is a bűncselekmények felderítésére.

*Hivatkozott saját irodalom: Nagy A., Törő K (szerk). Gyermekbántalmazás. Medicina Kiadó Kft., ISBN 978-963-226-583-4, Budapest, 2016.*

Nem zárható ki, hogy a jövőben az igazságügyi orvostan megváltozott szerepet kap a természeti jelenségek, tömegszerencsétlenségek után kialakuló katasztrófa helyzetekben. Feladata lehet nemcsak az áldozatok személyazonosításában, a halál okának megállapításában, hanem a balesetet szenvedettek gyógykezelése során a kiváltó tényezők elemzésében, a baleseteket követően esetleg a foglalkozás körében elkövetett veszélyeztetés megítélésében vagy a környezeti okok miatt kialakuló maradandó fogyatékoság mérlegelésében is.

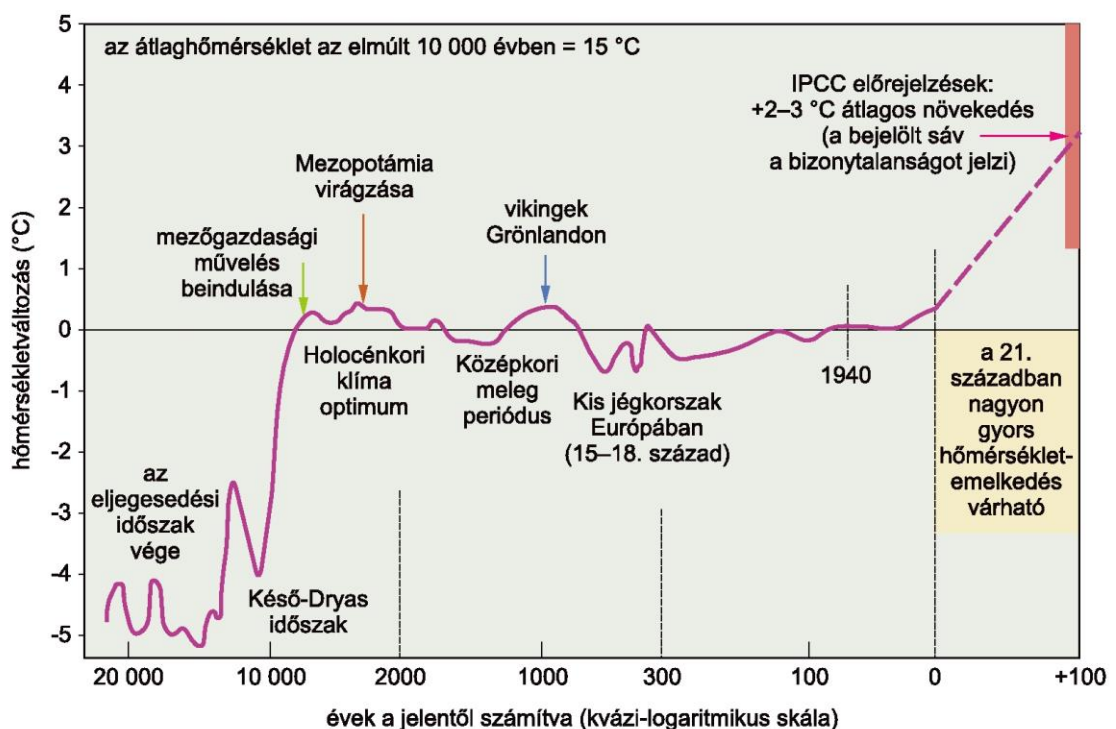
## **Környezet-meteorológia paraméterek**

Az egyre gyorsuló klímaváltozás hatásai már valamennyi kontinenst elérték az Egyenlítőtől a sarkvidékekig, a klímaváltozás idézi elő az olyan szélsőséges eseményeket, mint a hőséghullámok, az árvizek, az erdőtüzek, a szárazságok vagy az erős havazások. Az éghajlatváltozás potenciálisan a világ minden régióját, minden ökoszisztémát és az emberi tevékenység számos aspektusát érinti.

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K (szerk). Az éghajlatváltozás hatásai az emberi szervezetre. Medicina Kiadó Kft., ISBN 978-963-226-281-9, Budapest, 2010.*

Előrejelzések szerint a klímaváltás elleni küzdelem ösztönzi a gazdaságot, javítja a növekedés és a munkahelyteremtés esélyeit, az egyenlőtlenségek növelésének leküzdésében is szerepe lehet. Az éghajlatváltozás szempontjából a legérzékenyebb ágazat az erdőirtás, az energiahatékonyság, az elektromos áram termelése, az autó- és az építőipar. A globális átlaghőmérséklet az utóbbi száz évben 0,74°C-kal emelkedett

(IPCC, 2007). A klímaváltozás azonban az emberi egészségre közvetlen módon is hat, nemcsak a gazdasági és társadalmi tényezőkön keresztül, ennek hangsúlyozása alapvető eleme annak az újszerű szemléletnek, hogy a klímaváltozás és a földi éghajlat az emberi civilizáció kialakulásának meghatározó eleme volt a múltban, és a folyamatos változás a jövőben is globális mértékű hatással bír a társadalom és azon belül minden személy fizikai és lelki egészségére (2. ábra). Szükséges azon meteorológiai tényezők és jelenségek beható ismerete, melyek az emberi életre, egészségre alapvető hatással bírnak.

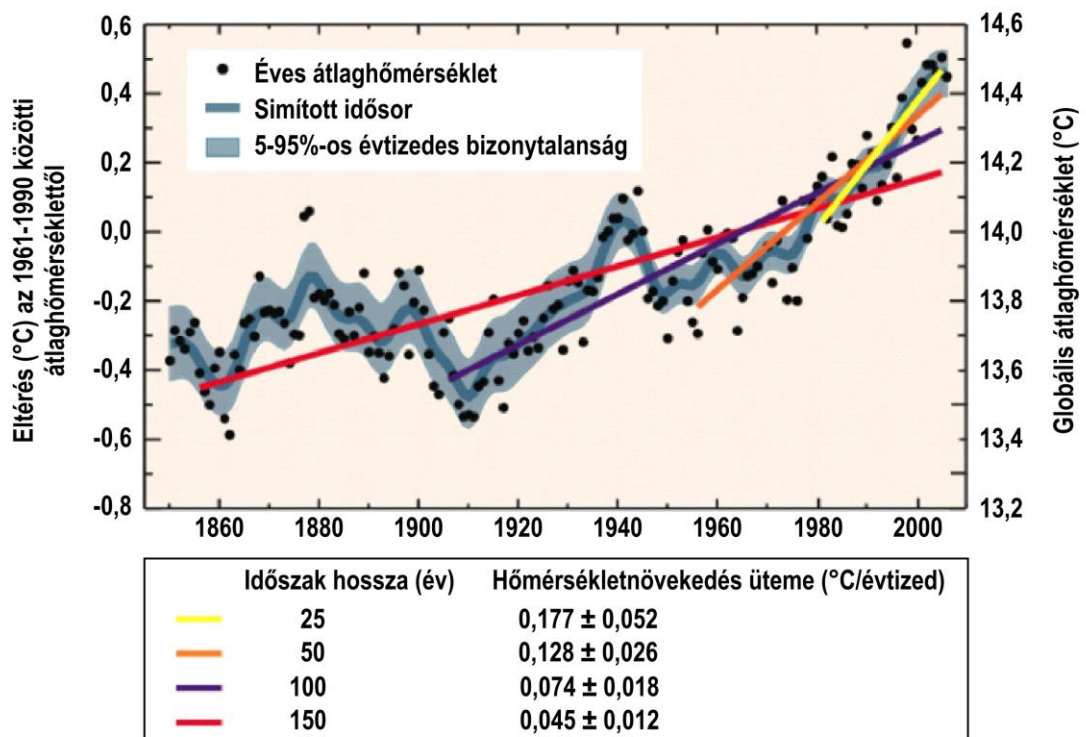


2. ábra – A Föld klímája és az emberi civilizáció (Forrás: IPCC 2007 felhasználásával)

*Meteorológiáról általában:* A meteorológia (görög eredetű szó) - az ég és föld között lejátszódó időjárási jelenségek tudománya. Ezek a döntően légköri jelenségek a Föld légkörében (troposzférában) található változóktól függenek, mint amilyenek a hőmérséklet, a légnyomás, a páratartalom, illetve ezek kölcsönhatásai egy adott időn belül [Bartholy et al., 2009.a]. Klasszikus értelemben, ha meteorológiai adatról beszélünk, valamely meteorológiai paraméter mért, megfigyelt, vagy származtatott számszerű értékét értjük. A hőmérséklet a talajtól két méterre mért levegő hőmérséklete, melyet Celsius fokban mérünk. A levegő hőmérsékletét legjobban a

földrajzi elhelyezkedés, a tengerszint fölötti magasság és a tengertől való távolság határozza meg. Magyarországon az évi középhőmérséklet 9 és 11 Celsius fok között alakul [Pongrácz et al., 2009.]. A minimum hőmérséklet egy adott napon 18UTC (egyezményes koordinált világidő) és 06UTC között mért legalacsonyabb hőmérséklet, a maximum hőmérséklet pedig egy adott napon 06UTC és 18UTC között mért legmagasabb hőmérséklet. A napi középhőmérséklet a meghatározott időpontokban (általában 6, 12, 18 és 24 órakor) mért hőmérsékleti adatok számtani középértéke. A napi középhőmérsékleti adatokból számítják ki a havi középhőmérsékleteket [Torma et al., 2010.; Bartholy et Pongrácz, 2010.].

Pongrácz és munkatársai [2010.] vizsgálatai alapján ábrázolható a földfelszíni átlaghőmérséklet. Az 3. ábrán az 1850-2005 közötti 155 éves időszakra vonatkozóan láthatjuk a földfelszíni meteorológiai mérések alapján a globális átlaghőmérsékletek értékeit (fekete pontokkal jelölve). A jobb oldali tengelyen °C-ban a felszínközeli hőmérsékleti értékek, míg a bal oldali tengelyen az anomáliaértékek szerepelnek az 1961-1990 közötti referencia időszakhoz viszonyítva. Az utolsó negyedévszázadban már  $0,18\text{ °C/évtized}$  volt a melegedés sebessége, mely közel négyszerese a teljes másfél évszázadra vonatkozó melegedési sebességnek.



3. ábra – A földfelszíni globális átlaghőmérséklet (Forrás: IPCC 2007)

A légköri nyomás, másképp légnyomás a gravitáció következménye, melyet az adott terület fölötti légoszlopban az egymás fölötti gázmolekulák súlya okoz. Ahogy a tengerszint feletti magasság nő, egyre kevesebb a levegőmolekula („ritkul a levegő”), így a magassággal arányosan a légnyomás is csökken. A légnyomás napi ingadozást mutat egy területen belül is, ez a hatás a trópusi zónákban a legkifejezettebb, míg a sarkkörüli területeken közel nulla. A légkört alkotó levegő közel vízszintes irányú mozgását nevezzük szélnek, melyet a területek közötti nyomáskülönbségek hoznak létre. Szél gyakorlatilag mindig fúj, légmozgás mindig van, sebességét méter per szekundumban mérik, vagy a Beaufort-skálán. Magyarország a mérsékelt szeles vidékek közé tartozik, uralkodó széliránya az északnyugati. A Nap felmelegíti a vizet, mely vízgőzként a levegőbe kerül, így jön létre a pára. A páratartalom a levegő relatív vízgőteltetését adja meg, melyet a maximális párapacitáshoz viszonyítunk és százalékban mérünk. A csapadék a levegőben levő vízpárának a kiválásából származó folyékony, illetve szilárd halmazállapotban a földre jutó víz. A csapadék a legfontosabb meteorológiai paraméternek tekinthető, mivel egy adott terület éghajlatának alapvető meghatározója. Mikor a levegő telítődik vízgőzzel, megkezdődik a víz kicsapódása, az apró vízcseppekből úgynevezett felhőelem jön létre, melyek tovább növekedve csapadékelemmé alakulnak. Mikor a részecskék súlya elér egy határt már nem képesek tovább lebegni a felhőben, csapadékként lehullanak a földre [Pongrácz et al., 2010.]. A lehullott csapadék mennyiségét milliméterekben mérjük, vagyis egy milliméter csapadék a földfelszínen négyzetméterenként egy liter vizet jelent. A szárazság jellemzésére a Palmer-féle aszályindexet használják, mely a lehullott csapadék mellett a párolgási és talajnedvességi viszonyokat is figyelembe veszi.

A légköri front egy határfelületet jelent, ami két ellentétes tulajdonságú légtömeg találkozásánál alakul ki. A légköri frontok közeledése az időjárási elemek változásában is felismerhető. Mikor egy hidegebb légtömeg mozdul el egy melegebb felé, a nagyobb sűrűség miatt a melegebb levegő alá mintegy beékelődik, a találkozási felületen intenzív légáramlatok keletkeznek. A hőmérséklet és páratartalom lecsökken, míg a légnyomás a hideg front megérkezéséig csökken, utána azonban hirtelen emelkedik. A hideg front érkezését gyakran viharos szellőkések, esetleg záporok, zivatarok, vagy jégeső is kísérheti. Ezzel szemben a melegebb légtömeg közeledtekor kisebb fajsúlya miatt a hideg légtömege mintegy felsiklik, a levegő hőmérséklete és páratartalma

magasabb lesz, a légnyomás lesüllyed, gyakoriak a dörgéssel, villámlással kísért zivatarok. A hóhullám kifejezést általában egy hosszabb ideig tartó meleg időszakra használjuk, mikor a napi átlaghőmérséklet három egymást követő napon meghaladja a 25 Celsius fokot.

A nagyvárosokra jellemző mikroklimatikus jelenség a hősziget kialakulása, mely azt jelenti, hogy a beépített városi területeken a hőmérséklet szignifikánsan magasabb a külvárosi, illetve vidéki, kevésbé, vagy egyáltalán nem beépített területekhez képest [Pongrácz et al., 2010.; Bartholy et al., 2009.b]. A hősziget nagysága a beépített terület méretével és a lakosság számával arányosan nő. Míg a hideg időben előnyt jelent, mivel csökkenti a hideg stressz hatását, addig a nyári kánikulában olyan hőtöbbletet jelent, mely a szervezetet is megviseli, a kialakuló hőstressz akár halálhoz is vezethet, mivel a heteken át tartó melegben még éjszaka sem jön létre számottevő lehülés. A Napból a légkörbe érkező sugárzás a Föld felszínéről visszaverődik, de egy része nem jut vissza a világűrbe, mivel a légkör visszatartja. A légkör e tulajdonsága az üvegházhatás, mivel úgynevezett hőcsapda keletkezik, akár csak az üvegházakban. Az üvegtető szerepét itt a vízpára és különböző üvegházhatású gázok töltik be. Az üvegházhatás mértéke alapvetően befolyásolhatja a légkör felmelegedését, így az üvegházhatást erősítő gázok (legfontosabbak a szén-dioxid és a vízgőz) koncentrációja meghatározó a klíma szempontjából, akár globális klímaváltozáshoz is vezethet [Bartholy et al., 2009.c].

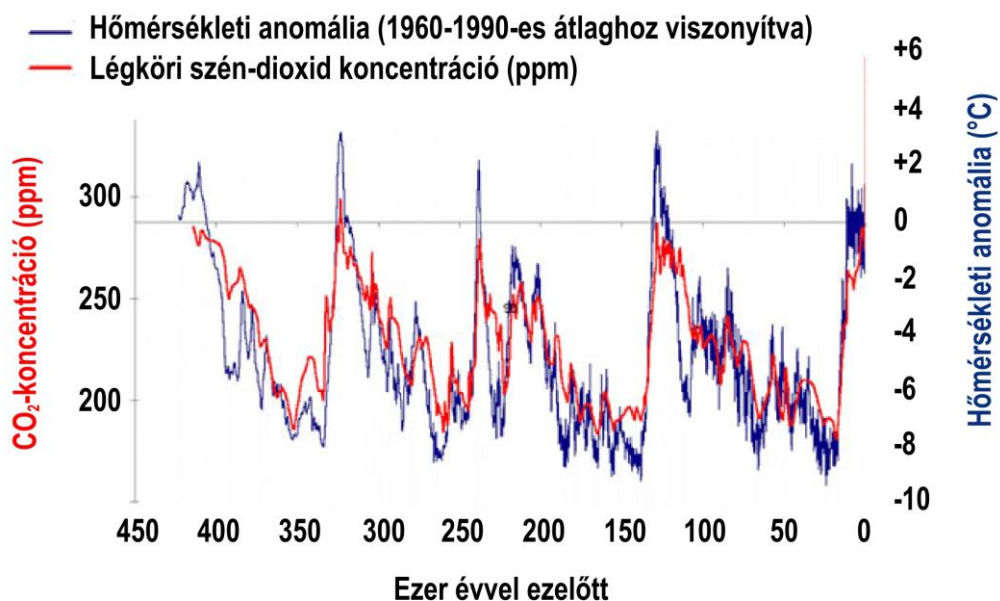
A múlt éghajlatát kutató vizsgálatoknak egy további jó indikátora a sarkokat fedő jégpáncélból vett jégminta [Bartholy et al., 2009.c]. Az  $^{18}\text{O}$ -izotóp rétegenként meghatározott koncentrációjából jól következtethetünk az elmúlt korok hőmérsékletének alakulására. E módszer lehetővé teszi akár többszázézer éves időszak végigkövetését, de ehhez esetenként több km-es jégfurat elemzése is szükséges lehet. A furatelemzés során az elmúlt idők légköri összetételére a lehullott hópelyhek közé szorult légbuborékok analízisével következtetünk. Egyedül ezek a direkt források állnak rendelkezésünkre, s egyben ezek kínálják a legjobb idősorokat a légkör összetételéről és az éghajlati paramétereiről. A jégminták még az áramlási viszonyokról is rendelkeznek információkkal az ide fújt por-, tengeri só-, pollen- és vulkanikus hamurészecskék révén. A leghosszabb éghajlati minták (Vostok jégminta) az Antarktisz borító, több kilométer vastagságú jégpáncélból kerülnek ki, (EPICA 2004). Az eddigi rekord hosszúságú jégfuratminta hossza több mint 3000 méter, 2004



elején kezdték meg európai klimatológusok és geofizikusok a részletes elemzést. Egy, már feldolgozott furat alapján az elmúlt 425 ezer év hőmérsékletének és szén-dioxid koncentrációjának történetét a Déli-sark közelében lévő Vosztok állomás jégmintája alapján írták le (4. ábra). A pleisztocén kori eljegesedések során a meleg és hideg fázis közötti hőingás a sarkok közelében nagyobb volt, mint a közepes földrajzi szélességeken. A grafikonon látható, hogy a meleg csúcsok egymástól megközelítőleg 100 ezer évnnyire voltak, s a periódusok hőmérsékleti ingása a Déli-sark térségében elérte a 10 °C-ot.

A Vosztok állomás e nevezetes jégfuratmintájának fontos új információja volt, hogy a glaciálisok és interglaciálisok során teljesen együtt változott a hőmérséklet, a szén-dioxid- és a metánkoncentráció. Jelenlegi ismereteink szerint az eljegesedési ciklusok a földpálya-elemek periodikus változásainak következtében alakulnak ki, mivel azok befolyásolják a földfelszínre érkező napsugárzás évszakos eloszlását. Érdekes megfigyelni, hogy míg a besugárzás csökkenése és növekedése értelemszerűen fokozatosan történik, addig az erre adott légköri válasz (a melegedési és hűlési folyamat) nem szimmetrikus: a hűlés 80-90 ezer évig tart, s a melegedés ennek gyakran még egy tizedéig sem [Pongrácz et al., 2010.; Bartholy et al., 2009.b]. A múltban is volt már példa hihetetlenül gyors melegedésre, s ezek mind pontosabb tanulmányozása talán segíthet megérteni a jelenkori éghajlatváltozások fizikai hátterét. A múltban az eljegesedési időszakok idején a jelenleginél akár 6-8 °C-kal hidegebb klíma uralkodott. Az elmúlt 425 ezer évben a mainál jelentősen melegebb éghajlati viszonyok nem fordultak elő.

A klímaváltozás az éghajlat tartós és jelentős mértékű megváltozását jelenti, mely kiterjedhet az átlaghőmérsékletre, a csapadéokra, vagy akár a széljárásra is [Bartholy et al., 2009.c]. Okai lehetnek a Földön végbemenő természetes folyamatok (földrészek tektonikus mozgása), a bolygót érő külső hatások (Napsugárzás erőssége), vagy akár az emberi tevékenység (üvegházhatású gázok légkörbe engedése).



4.

4.ábra - Az elmúlt 425 ezer év hőmérsékletének és szén-dioxid koncentrációi (a Déli-sark közelében lévő Vosztok állomás jégmintája alapján)

A klímaváltozás egyik legfontosabb hatása a jégsapkák és gleccserek olvadása, mely miatt csökken a helyi állat és növényvilág, valamint a bekövetkező tengerszint emelkedés, ami veszélyezteti a tengerparti városok fennmaradását is. Levegőszennyezésről akkor beszélünk, ha a levegőben olyan koncentrációban fordulnak elő szennyező anyagok, amelyek a környezetre károsak lehetnek. A levegőszennyezés állhat gázokból, szilárd részecskékből, vagy aeroszolokból, melyek megváltoztatják a levegő természetes összetételét. Forrásuk lehet természetes, mint a vulkánok hamuja, erdőtüzek füstje, növényi pollenek, óceáni és tengeri sók, kozmikus porok, illetve származhatnak emberi tevékenységből, ipari kéményekből, járművek kipufogójából, hulladék égetőkből. Jelentőségét az üvegházhatás fokozódása, valamint a légkörbe jutó, ózonnal reagáló, szennyező gázok miatt növekvő ózonlyuk adja. A savas eső egy megváltozott pH-értékű csapadék, mely az aktív ipari tevékenységű területeken jellemző. Savas csapadék akkor képződik, mikor az erőművekből, kohókból, vagy gépjárművekből eltávozó melléktermék kémiai reakcióba lép a levegőben megtalálható vízpárával és így szervesetlen savakat képez. Elsődlegesen a kéndioxid és a nitrogénoxidok a felelősek a savas csapadék létrejöttéért, melyek kénessavvá és salétromsavvá alakulnak át. A talaj és vizek elsavasodása megváltoztatja

az élőlények előfordulási arányát, akár a teljes kipusztulásukhoz is vezethet, lakott területeken főleg az épületeket és kültéri szobrokat károsítja a savas eső.

*Természeti veszélyforrások- természeti katasztrófák:* Az éghajlati katasztrófákat, szélsőségeket úgy jellemezhetjük, mint egy meteorológiai paraméter, vagy paramétercsoport nagyon extrém, az emberek és állatok számára már-már elviselhetetlen mértékű megnyilvánulása. Ide sorolhatók a viharok, árvizek, aszályok, és közvetett események is, mint a hosszantartó esőzések következtében kialakuló földcsuszamlás. Hasonlóan természeti katasztrófának nevezzük azokat a nemkívánatos eseményeket is, melyek valamilyen természeti jelenség következtében alakulnak ki, mint a vulkánkitörések, földrengések, szökőárak és más geológiai folyamatok. A természeti katasztrófák veszteségeket okozhatnak, életeket követelhetnek, anyagi kárt, és általában valamennyi gazdasági kárt is hagynak maguk után, amelynek súlyossága függ az érintett terület és lakosság ellenálló illetve megújuló képességétől [Bankoff, 2003.]. 2012-ben 905 természeti katasztrófa következett be világszerte, ezek 93% -a időjárási katasztrófa volt, ami alapján a 2012-es év egy közepesen katasztrófa sújtotta évnek számít. A veszteségek teljes költsége közel 170 milliárd USA dollárra tehető. A katasztrófák 45%-a meteorológiai események (viharok), 36%-a hidrológiai (árvizek), 12 %-a klimatológiai (hőhullámok, hideg hullámok, aszályok, erdőtüzek) és 7 %-a geofizikai (földrengés, vulkánkitörés) események következménye volt [Natural Catastrophes, 2013.].

*Szélsőségesen magas hőmérséklet:* A globális felmelegedés következtében a nyári időszakban a külső hőmérséklet igen magas lehet, különösen a nagyvárosokban, ahol úgynevezett hőszigetek alakulhatnak ki. Az emberi szervezet állandó belső hőmérsékletének fenntartását a hőtermelés és hőleadás egyensúlya biztosítja. Ennek szabályozását a központi idegrendszer végzi, hatva az izomtónusra, az erek átjárhatóságára, a verejtékmirigyek működésére, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszeren keresztül pedig a só-víz háztartásra [Bartholy et al., 2009.c].. A hőleadás vezetéssel, sugárzással, valamint párologtatással (verejtékezés) történhet; minél magasabb a külső hőmérséklet, a verejtékezéssel való hővesztés annál jelentékenyebbé válik. A meleg ártalmakkal szembeni érzékenységet növelik az elhízás, a generalizált bőrbetegségek, alultápláltság, vízhajtók szedése, alacsony vérnyomás, mely állapotokban a párologtatással való hővesztés nem megfelelő. Hőpangásnak nevezzük,

mikor a szervezet nem képes a felesleges hőt leadni. A hőleadást gátolhatja a nagyon meleg és párás idő, illetve erőteljes izommunka mellett a védőfelszerelés, vagy munkaruha viselése. A hőpangás kritikus értékű, ha a belső testhőmérséklet eléri a 41 °C fokot. Az erős, közvetlen napsugárzás következtében napszúrás jöhet létre, ami agyi vérbőséget okoz. Ennek tünetei a kábultság, fejfájás, szédülés, tudatzavar, eszméletlenség, hányinger, hányás és a bőr napégéses gyulladása. Enyhe esetben az érintett hűvös helyen történő elhelyezése, hűvös borogatása, súlyosabb állapotban kórházi megfigyelése szükséges. A nagyfokú izzadás következtében kialakuló só- és folyadékvesztés, a felboruló ionegyensúly a vázizmokban fájdalmas kontrakciókat okozhat, amit hőségörsnek nevezünk. A bőr hideg és nedves, az izmok nyomásérzékenyek, duzzadtak. Pár nap pihenéssel, hűvös helyen fekvéssel jól kezelhető.

A szélsőséges éghajlati hatások és természeti katasztrófák (erdőtűz, robbanás, villámcsapás) következtében gyakran alakulhatnak ki égési sérülések. Ezek az izom- vagy hámszövet olyan sérüléseit jelentik, amelyek hő, elektromosság, vegyi anyagok, súrlódás vagy sugárzás hatására alakulnak ki. Felületes, más néven első fokú égésnek nevezzük, mikor csak a bőr felszíne érintett. Mikor az irharéteg is sérül, feszülő bullák jelennek meg, részleges mélységű vagy másodfokú égésről lehet beszélni. A bőr minden rétegét érintő sérülés a teljes mélységű vagy harmadfokú égés, a szövetek elszénesezésével járó és mélyebb szöveteket (izom-, csontszövet) is károsító pedig a negyedfokú égés. A forrázásnak nevezzük azt az égési sérülést, mely a bőrre kerülő, magas hőmérsékletű folyadék (víz, olaj, gőz stb.) hatására jön létre. Az égési sérülések ellátásában az első 48 óra igen fontos szereppel bír, terápiájuk a sérülés súlyosságától is függ. A felületes égések ellátására a fájdalomcsillapítokon kívül a csapvízzel való lehűtés is enyhítheti a fájdalmat és mérsékelheti a szöveti károsodást. A részleges mélységű égési sérüléseket vízzel és szappannal meg kell tisztítani, majd be kell fedni steril lappal, az égési bullákat célszerű érintetlenül hagyni. Súlyos égések esetén hosszabb távú kezelésre lehet szükség az erre kialakított egészségügyi intézmények égés- és plasztikai sebészeti osztályain, ahol akár bőrátültetés is végezhető. Az égési sérülések hosszú távú kimenetele nagyban függ az égés kiterjedésétől, az érintett személy életkorától és egészségi állapotától is. Az égések leggyakoribb szövődményei a fertőzések. Az égési sérülések kiterjedését a teljes testfelszínhez viszonyítva, százalékban fejezik ki. A teljes testfelszín meghatározására több módszer is

alkalmazható, ilyenek a Wallace-féle 9-es szabály, a Lund-Browder-séma, valamint a tenyér mérete alapján készített becslések [Sótonyi, 1996.].

*Szélsőségesen alacsony hőmérséklet:* A hideg külső hőmérséklet okozta ártalmak között elkülönítjük az egy területre korlátozódó lokális fagyást és a szisztémás lehülést [Turk, 2010.]. A hidegártalmakkal összefüggésben bekövetkező halálesetek baleseti halálnak tekintendők, ide tartoznak a fagyás és a kihülés. A megfelelő testhőmérséklet elengedhetetlen ahhoz, hogy a szervezet megfelelően működhessen, amit a keringő vér tart körülbelül 37 °C fokon. A külső hőmérsékletet a bőr érzékeli elsőként, a hidegre a szervezet többféle védőmechanizmussal reagál, többlet hő termelést indukálva. Az izmok összehúzódnak, „reszketni” kezdenek, a bőr kapillárisai összehúzódnak, hogy a perifériáról több vér kerüljön a belső létfontosságú szervekhez. Ahogy azonban kevesebb meleg vér éri el a bőrt és egyes akrális testrészeket, a kéz- és lábujjakat, az orrot és a fület, ezek még gyorsabban hűlnek le. A fagyással nem járó szövetsérülésnek tekintjük, mikor a bőr részei csak lehültek, de nem fagyottak. Ilyen sérülések a dércsípés, mikor a lehült bőr érzéketlenné válik, bepirosodik, megdagad, de ha az érintett területet néhány percig melegítjük, nem okoz maradandó károsodást. Hasonló a fagydaganat (pernio), mely ismételt hideghatásra kialakuló, ritkán előforduló reakció. Tünetei a viszketés, fájdalom, illetve ritka esetekben elszíneződés vagy hólyagok megjelenése az érintett területen, általában a lábon. Az elváltozás kellemetlen és gyakran visszatér, de nem súlyos, legjobb terápiája a hideg hatás kerülése.

A valódi fagyás következtében az érintett területen szövetkárosodás jön létre, mely több tényező együttes jelenlétének következménye. Mivel a hideg hatására a perifériás erek beszűkülnek, a fagyott terület közelében lévő szövetek, ha nincsenek is megfagyva, a hipoxia következtében károsodhatnak. Ezt súlyosbíthatja, hogy a szűkült erekben vérrögök is képződhetnek, tovább rontva a véráramlást, növelve az elhalt területet. Ha az érintett rész keringése ismét megindul, különböző gyulladási mediátorok és kemokinek mosódnak be a vérbe, melyek tovább súlyosbítják a károsodást. Felületes fagyás érzéketlen fehér bőrfelületet eredményez, mely a felmelegedés után hámlani kezd, míg mélyebb fagyás következtében az érintett terület felhólyagosodik és megduzzad. Súlyosabb mély fagyás hatására a végtag érzéketlenné válik, sápadt, hideg és elnehezül, akár hólyagok is keletkezhetnek. Kialakulhat nedves gangréna, mikor a fagyott terület beszűkül, felpuhul, valamint száraz gangréna, mikor a testrész

befeketedik és beszárad. A hidegnek kitett kéz- és lábfej, illetve az arc a legsérülékenyebb, nedvesség vagy fémfelülettel érintkezés gyorsítja a fagyás folyamatát. A fagyott területet minél előbb meleg vízzel (37-40 °C) kell felmelegíteni, dörzsölni tilos, ez csak további szövetkárosodást okozna. Amint a szövet felmelegedett, kíméletesen meg kell mosni, megszáritani és steril kötéssel ellátni. A fertőzések megelőzésére különösen nagy gondot kell fordítani, mélyebb fagyásoknál azonnal antibiotikum adandó.

Kihűlés állapota jön létre, mikor az emberi szervezet több hőt veszít, mint amennyit akár fokozott anyagcserével, akár külső forrásból származó melegítéssel pótolni tud. A szél, a hideg felületen való ülés, fekvés, valamint vízbe merülés is fokozza a hővesztést. Azok vannak a kihűlés kockázatának legjobban kitéve, akik mozdulatlanul fekszenek hideg környezetben, mérgezés, sérülés vagy akár szélütés (sztrók) következtében, még akkor is, ha a külső hőmérséklet mindössze 12-15 °C. Különösen veszélyeztetettek a nagyon idősek és a nagyon fiatalok, mivel a hőszabályozásuk nem képes olyan jól ellensúlyozni a hideghatást. A tünetek általában fokozatosan alakulnak ki, kezdetben, egy-két fokos testhőmérséklet csökkenés után reszketés, fogvacogás jelentkezik, majd ezek alább hagynak, a mozdulatok lassúvá, ügyetlenné válnak, megnő a reakció idő, a kognitív funkciók romlanak. 33 °C fok körüli maghőmérsékletnél az illető összeeshet, elkóborolhat, lefeküdhöz, amitől még magatehetetlenebbé válik, akár kómába is eshet. Korai stádiumban az állapot rendezhető meleg ruhával, takaróval, meleg ital fogyasztásával. Eszméletlen állapotban a beteget be kell bugyolálni, akadályozva a további hővesztést, majd kórházba kell szállítani. Az illetőt óvatosan kell mozgatni, mivel a hirtelen helyzetváltoztatás aritmiákat idézhet elő. A kórházban az illetőt meleg oxigénnel és meleg intravénás folyadékkal kell kezelni.

*Földrengés:* A földfelszín egy darabjának hirtelen bekövetkező mozgását földrengésnek nevezzük, melyet eredete szerint négy kategóriába sorolhatunk, ezek a vulkanikus, kozmikus, csúszásos és tektonikus. A vulkanikus földrengések jellemzője, hogy vulkanikus tevékenységeket kísér, várható körzete előre kiszámítható, a kozmikus eredetű földrengést a világűrben becsapódó meteorok idézik elő [Bartholy et al., 2009.c]. A földkéreg lemezeinek összeütközési határai mentén kialakuló rezgések lehetnek az emberek számára nem érzékelhető mikroszeizmikus, illetve érzékelhető

makroszeizmikus rezgések. A földkéregben felgyülemlett energia felszabadulásakor lökéshullámok keletkeznek, a keletkezési pontból, amit hipocentrumnak nevezünk, gömbhéjszerűen terjednek tovább. A hipocentrum felszínre merőleges vetülete az epicentrum. A földrengések nagyon sokféleképpen tudnak károkat okozni, sokszor a másodlagos hatások sokkal pusztítóbbak, mint maga a földrengés. Az elsődleges hatás a lökéshullám okozta közvetlen hatás, melynek az épületek sokszor nem tudnak ellenállni, a rázkódás következtében összedőlnek. Másodlagos hatásnak a földrengés hatására keletkező egyéb természeti jelenségeket nevezük, mint amilyen a *cunami*, ami a tengerfenéken kipattanó rengés következtében a vízben keletkező hullám, mely partközelségben a több tíz méteres magasságot is elérheti. A földrengés kiválthat földcsuszamlásokat, vagy hegyomlásokat is, bizonyos talajtípusok elveszíthetik szilárdságukat, úgynevezett talajfolyósodás következhet be, amely szintén komoly károkat okoz az épületekben. A városokban a gázvezetékek sérülése, törése következtében tűzvész alakulhat ki. A földrengések erősségének mérésére többféle skála használatos, legismertebbek a Richter-skála, ami a földrengés erősségét egy logaritmus skála szerint határozza meg, a Mercalli-skála, ami az erősséget tapasztalati úton, a földrengés által végzett pusztításból vezeti le, valamint a Medvegyev–Sponheuer–Kárník-skála, ami a Mercalli-skála továbbfejlesztett, Európában használt változata.

*Szélviharok:* A mozgó levegőt szélnek nevezük, mely mindennapjaink része, de pusztító mértékűvé is fokozódhat. 72 km/h erősségű szelek már veszélyesnek tekinthetők, míg a 100 km/h fölötti orkán erejű szelek komoly károkat is okozhatnak. Trópusi ciklonnak nevezük az olyan több száz kilométer átmérőjű felhőörvényt, melyben a légnyomás a középpontban a legalacsonyabb és kifelé haladva nő. A trópusi éghajlati öv meghatározott részén, a 10. és a 20. szélességi kör között keletkeznek, a trópusi ciklont a Csendes-óceán térségében tájfunnak, míg a Karib-tenger térségében hurrikánnak hívják. A trópusi ciklon keletkezésének két feltétele a nagy páratartalmú, meleg levegő és a meleg (26-27 °C) vízfelület. A felszálló, nagy páratartalmú meleg levegő a Coriolis-erő hatására forgásba kezd, a feláramlásban a vízgőz egy része kicsapódik, először kialakulnak a térségre jellemző tornyos gomolyfelhők, majd a forgás hatására a jellegzetes felhőkarok. A ciklon átmérője 400 km-től 1500 km-ig terjedhet, a mag légnyomása 900 hPa-nál is kisebb lehet, szelei elérhetik a 240–350 km/órás sebességet, ami már óriási pusztításhoz vezethet. A tornádó pusztító erejű

forgószélben megnyilvánuló meteorológiai jelenség, melynek jellemzője, hogy az örvénylő légoszlop egy viharfelhőből indul, és a földfelszínnel érintkezik. A felszint el nem érő felhőtölcsért tubának nevezzük. A tornádók kialakulásához koncentrált, függőleges feláramlás szükséges, mely következtében alakulnak ki a gomoly-, vagy nagyobb kiterjedésű zivatarfelhők. Ha a zivatarcella belsejében intenzív a feláramlás, a légkör rétegei között nagy hőmérséklet- és páratartalom különbség áll fent, valamint a szél is megfelelő mértékű a zivatarfelhő egy függőleges tengely mentén forogni kezd, kialakul a szupercella. A szupercella belsejében és a környezet levegője közötti nyomáskülönbség miatt örvénylő mozgás alakul ki a felhő belsejében, mely, ha elég nagy a nyomáskülönbség, kilép a felhőből, és a földfelszín felé terjed. A szélesebbesség a legvadabb tornádókban túllépheti az 500 km/órát, átlagos szélességük 400-500 méter. Általában 6–8 km-en át érintkeznek a felszínnel és mindössze néhány percig léteznek. A tornádók jellemzésére a szélerősség és a pusztítás mértéke alapján a korrigált Fujita skálát használják.

*Áradások, árvizek:* Áradásnak nevezzük, mikor egy folyó vízszintje megemelkedik, de a medrétől még nem lép ki. Ezzel szemben árvíz esetén a vízfolyás a középvízi partélet meghaladja, középvízi medrétől kilép. A vízszint emelkedését és süllyedését árhullámnak nevezzük. Az árvizeket három nagy csoportba sorolhatjuk keletkezésük alapján, ezek a jégtorlódás miatt kialakuló jeges árvíz, a nagy mennyiségű elolvadt hótömegeből keletkező tavaszi árvíz, valamint a tavaszi, vagy nyári jelentősebb esőzések után kialakuló zöldár. Világszerte az árvizek a leggyakrabban előforduló természeti katasztrófák, melyek az okozott károkon kívül az emberek testi épségét, egészségét, sőt életét is veszélyeztetik. A vízbefulladás veszélyén kívül megnövekszik a gyomor-bélrendszeri fertőzések, hasmenéssel, hányással járó állapotok előfordulási gyakorisága is, különösen, ha a szennyvíz- és ivóvízhálózat is sérül. Árvíz idején elszaporodnak a szúnyogok, valamint a rágcsálók is. Különböző vegyszerek is kerülhetnek a vízbe, amik mérgezéseket okozhatnak.

*Lavinák:* A hegyoldalról leomló hótömeget lavinának nevezzük. Kialakulásának feltételei a  $25^{\circ}$  - $50^{\circ}$  közötti lejtésű talaj, kedvezőtlen hórétegződés, ami miatt a rétegek nem tapadnak megfelelően egymásra, vagy a talajra, valamint a terhelés növekedése, például egy új hóréteg következtében. A csuszamlást kiválthatja huzamosabb meleg időjárás, hirtelen felmelegedés, erős szél, illetve hirtelen nagy mennyiségű új hó



hullása. Mesterségesen lavinák indíthatók meg robbantásokkal, de a síelők, hegymászók is indíthatnak el akaratlanul hócsuszamlásokat. A lavinahalál elkerülésének egyetlen hatékony módja a megelőzés.

*Vulkánkitörés:* A vulkánok, vagy tűzhányók a Föld felszínének olyan hasadéakai, melyeken keresztül magma jut a felszínre, kialakulásuk szerint két csoportba oszthatók. Többségük a földkéreg aktív, közeledő-távolodó lemezhatárain alakul ki, kisebb részük pedig az úgynevezett forrópontok fölött, ahol a felfelé áramló magma a peremszegélyektől távol tör a felszínre. A magma felszíni tevékenységét nevezzük vulkanizmusnak, melyből a vulkáni kúpok és vulkáni hegységek keletkeznek. A vulkáni működés szempontjából elkülöníthetünk működő, szunnyadó, potenciálisan aktív illetve kialudt vulkánokat. A vulkáni kitörés közeledését a földlökések gyakoribbá válása, a jellegzetes gázkitörések szaporodása, valamint a felszín emelkedése jelezheti, magát a vulkáni működést heves robbanás, vagy robbanássorozat vezeti be. A nyitott kürtőből a friss magmát a kitörési oszlop akár több kilométer magasba is magával ragadhatja [Mastrolorenzo et al., 2010.]. A fölfelé terjedő oszlop a kitörés energiájától függő magasságot elérve szétterjed, a környező területre salak, horzsakő, hamu szóródik, ezt nevezzük piroklaszt-szórásnak. Ha a kitörési oszlop energiáját veszítve összeomlik a kitörés termékei izzó árként zúdulnak a kitörési területre, ezt nevezzük piroklaszt-árnak. A vulkáni kitörések számos más természeti jelenséget is előidézhetnek. A kitörés előtt és alatt is megejelenhetnek földrengések, melyeket a magma feszültségének felszabadulása okoz. A vulkáni lejtőn lezúduló piroklaszt-ár és víz elegye a pusztító iszapár, kialakulásának oka lehet a hegyet borító jég, vagy hó megolvadása a kitörés során, krátertő kiszabadulása, vagy a heves esőzések. Földcsuszamlások alakulhatnak ki, mikor a vulkáni lejtők gyenge rétegei elmozdulnak lefelé, a víz alatti kitörések során pedig a felettük lévő víztömeg elmozdulva cunamit okoz.

*Villámcsapás:* A villám egy elektromos gázkisülés, mely a felhők vízcseppjeinek, jégkristályainak súrlódására vezethető vissza, létrejöhet egy felhőn belül, felhők között, vagy a talaj és a felhők között. Villámcsapás a másodperc ezredrésze alatt közvetít igen erőteljes hőhatással járó elektromos impulzust, azonban csak 10-20 %-ban halálos. Szinte minden villám sújtotta sérültnél hallás- és látászavarok lépnek fel, az erős fény- és hanghatás miatt. Az érzécsalódások akár órákig is eltarthatnak. A villámcsapás,

csak úgy, mint más elektromos behatás, úgynevezett áramjegyet hagy maga után, ami az áram ki- és belépési helyén megjelenő faág alakú bőrelhalás. Kialakulhat a haj és a szőrzet megpörkölődése, valamint a bőrön lehetnek még kisebb-nagyobb égésnyomok is. Súlyosabb esetekben szívmegeállás is létrejöhet, illetve súlyos aritmiák alakulhatnak ki és vezethetnek eszméletvesztéshez, majd halálhoz.

*Erdőtüzek:* Az első tüzek egyidősek a növényvilág szárazföldi létével. Tüzeket okozhat villámcsapás, vulkánkitörés, de gyakran emberi tevékenység következtében alakulnak ki. A természetes környezetben megkülönböztetnek felszíni, talaj- és koronatüzet. A felszíni tűz az, amelyik csak a fű- és cserjeszintet éri, összességében ez okozza a legnagyobb károkat. Ha az égési folyamat már a végéhez közeledik, talajtűzzé alakul, mely még parázslík, ha égnivalót talál, újra fellobban és tovább terjed. A koronatűz, mely a fák lombjait is eléri, szerencsére ritka, de ez a legpusztítóbb a tűz kialakása utáni állapotokat tekintve. Az erdei tüzek során nem csak a faállomány, hanem a teljes erdei életközösség veszélyeztetett. A tűz pusztítását követően az erdei ökoszisztéma csak hosszú idő alatt képes regenerálódni. A korábbinál forróbb nyarakon nem csak az erdőtüzek száma, de a tűz terjedési sebessége és intenzitása is megnövekedett, mely így nagyobb területet érinthet és nehezebb oltani.

## **A környezetmeteorológiai tényezők egészségügyi hatásai**

Az éghajlat és az időjárás emberre gyakorolt hatása évszázadok óta foglalkoztatja az emberiséget. Az utóbbi évtizedekben a meteorológiai jelenségek és az emberi szervezet azokra adott fizikai és pszichikai reakciói foglalkoztatják az orvosokat és a meteorológusokat. Ha a meteorológiai körülmények által kiváltott inger mértéke meghalad egy bizonyos küszöbértéket, az emberi szervezet stressz állapotba kerül, majd alkalmazkodik. Egy egészséges szervezet kiválóan képes alkalmazkodni még a hosszan tartó terhelő ingerekhez is, ez történik például, amikor az ember a különböző magassági, illetve éghajlati viszonyokhoz akklimatizálódik [Girard et Plum, 2013.]. Az alkalmazkodóképesség erősen függ az életkortól, a nemtől, az alkattól, valamint az

egészségi állapottól [Hanna et Tait, 2015; Lee M. et al., 2014.; Takada et al., 1999.; Campbell et al., 2001.; Macey et al., 2000.]. Ezen tényezők függvényében a túl erős, illetve a hosszantartó ingerek a szervezet károsodását okozhatják.

A klímaváltozás egészségügyi hatásainak kutatásában különböző korszakokat különíthetünk el. A 80-as évek közepéig a jelenségek megfigyelése, leírása volt a jellemző. Epidemiológiai felmérések vizsgálták a járványok kialakulását, a szélsőséges időjárási események közvetlen hatásait. Ezt követően kezdődött az összefüggések feltárása, a globális klímaváltozás és a morbiditás, mortalitás között aközvetlen vagy közvetett ok-okozati kapcsolat elemzése. Ez a szakasz napjainkban is tart, azonban kezd megfogalmazódni azon kérdés, hogy az éghajlatváltozás ilyen mérvű üteme mit hoz a jövőben az emberiség számára, és hogyan készüljünk fel, hogyan alkalmazkodjunk a szélsőséges időjárási eseményekben gazdag, változó éghajlati környezethez [Hanna et Tait, 2015.]. A közeli jövőben szükségessé válik olyan éghajlati modellek kidolgozása, amelyek számolnak az emberi szervezet és teljesítőképesség korlátaival, és képesek összefüggéseiben megbecsülni a meteorológiai tényezők szerepét a betegségek és halálesetek kialakulásában.

A klímaváltozás következményei tehát nemcsak társadalmi-gazdasági szinten válnak korunk meghatározó tényezőjévé, hanem az emberi életre, egészségre, betegségek kialakulására is igen nagy hatással vannak. Az időjárás hatásai az emberi szervezetre összetett patomechanizmusok révén érvényesülnek [Messner et al., 2003; Messner, 2004.; Kveton, 1999.]. A meteorológiai paraméterek változása jelentős többletterhet ró az emberi szervezetre, és szükségessé válik a megváltozott feltételekhez való alkalmazkodás, melyek olyan patofiziológiai változásokat eredményeznek, amelyek a már meglévő, esetlegesen akár enyhe, akár súlyosabb mérvű morfológiai elváltozások alapján súlyos vagy halálos kimenetelűek lehetnek. A meteorológiai tényezők közül a hőmérséklet, légnyomás, napsütéses órák száma bizonyítottan befolyásolják a pszichés és fizikai állapotot, a vérnyomás alakulását és a fizikai terhelésre vagy a stresszhelyzetekre adott válaszreakciókat. Az időjárási tényezők és a szövedmények kialakulása közötti ok okozati összefüggés legfontosabb tényezői a hő leadást befolyásoló körülmények, mint pl. a levegő hőmérséklete, a páratartalom, a szélsébség és a sugárzás. Az anticiklonális légköri viszonyok, a frontokhoz kapcsolódó időjárás, a levegő szennyezettsége hajlamosíthat betegségek kialakulására

vagy a már korábban kialakult természetes okú betegséget súlyosbítva, az állapot rosszabbodását okozza [Sitar, 1991.; Putzke et al., 1989.; Yang et al., 2009.; Milot-Cotter et al., 2006.].

A meteorológiai paraméterek mára már bizonyított változása jelentős többletterhet ró az emberi szervezetre, és szükségessé válik a megváltozott feltételekhez való alkalmazkodás. Az időjárási elemek csaknem mindegyike jelentős biológiai hatást fejt ki az élő szervezetekre. A hatásokat egyenként elemezni azonban meglehetősen bonyolult, mivel az egyes tényezők egymástól függetlenül ritkán jelentkeznek, hatásukat általában együttesen fejtik ki. A legfontosabb tényezők az alábbiak szerint foglalhatók össze: a test hőleadásából eredő körülmények, ilyen például a levegő hőmérséklete, a páratartalom, a szélesebb és a sugárzás, bizonyos időjárási helyzetek hatásai, mint például az anticiklonális légköri viszonyok, vagy a frontokhoz kapcsolódó időjárásváltozás, a levegő minősége, azaz, hogy az ember környezetében milyen mértékű a levegő szennyezettsége. Az időjárási elemek hatásvizsgálata történhet statikus módon, ez azonban a valós helyzettől való teljes eltávolodást jelentené. A légköri tényezők időbeli változása a maga dinamikájában adja a reális biológiai hatást. Ma a számítógépek kapacitásának gyorsütemű fejlődése lehetőséget ad az összetett és egyben meglehetősen számításigényes statisztikai módszerek alkalmazására, és az orvosi tanulmányokban is egyre gyakrabban alkalmazzák azon módszereket, melyek képesek a klimatikus változásokat mind jobban közelítő összefüggések feltárására [Bartholy et al., 2005.]. Az időjárás hatásai az emberi szervezetre összetett patomechanizmusok révén érvényesülnek. Az ember, és általában az élőlények számára létfontosságú, hogy belső integritásukat megtartsák. Erre azért van szükség, mert az élő szervezetet felépítő makromolekulák csak optimális környezeti feltételek mellett tudnak működni. Az élőlény és a környezete közötti kapcsolat bonyolult negatív és pozitív visszacsatolásokon keresztül valósul meg, és a cél a szervezet optimális működési feltételeinek fenntartása. Szélsőséges hatások kapcsán nem ritka a halálos kimenetel.

Az utóbbi években növekvő számban jelentek meg híradások és közlemények, amelyek a hőhullámok, hőségriadók vagy légszennyezés idején bekövetkező halálozással foglalkoztak [Kim et al., 2015; Li H. et al., 2015; Hondula et Barnett, 2014.; Madrigano et al., 2015.]. Napjainkban az éghajlattal összefüggő stressz, az árvizek, a fertőző betegségek egészségre ható tényezői az epidemiológiai vizsgálatok fontos kutatási

témái. A legtöbb hatás kedvezőtlen eredményekkel jár, azonban vannak jótékony hatású tényezők, mint pl. az enyhébb telek, amelyek a kardiovaszkuláris mortalitás csökkenését eredményezik. Az enyhe tél csökkentheti a szárazföldi éghajlaton élők körében az évszakos megoszlást mutató téli halálozási maximumot, míg a további melegedés és szárazság a szúnyogok által terjesztett megbetegedéseket mérsékelheti. A globális felmelegedésből eredően olyan természeti jelenségek alakulnak ki, mint pl. az El Nino, árvizek, cunami, amelyek az emberi életet közvetlenül és csaknem befolyásolhatatlan mértékben veszélyeztetik.

A környezet-meteorológiai tényezők hatásai vizsgálhatóak nemcsak a betegségek, hanem a halálos szövődmények kialakulásában is, melyet a morbiditási és mortalitási adatok tükröznek [Goldberg et al., 2006.; Kriszbacher et al., 2009.; Madrigano et al., 2013.]. A halál módja szerint lehet természetes vagy erőszakos. A környezeti tényezők szerepet játszanak a természetes és erőszakos halál bekövetkeztében egyaránt. A természetes halál valamely betegség, valamely olyan természetes állapot következtében áll be, melyet a meteorológiai tényezők súlyosbíthatnak. Magyarországon a szív- és érrendszeri halálozás a középkorú lakosság körében az egyik vezető halálok. A rizikófaktorok között számos genetikai, életmódbeli és környezetbiológiai ok szerepel. A hirtelen bekövetkező szívhalált a szív működésének akut megállása okozza, melyet különböző tényezők válthatnak ki: veleszületett szívbetegségek, szívbillentyűk betegségei, ischaemiás szívbetegségek, a szívizom nem ischaemiás betegségei, a szív ingerületképző és vezető rendszerének betegségei, a szívizomgyulladások és az aorta és vénák betegségei. Erőszakos halál esetén az időjárási tényezők közvetlenül, vagy közvetve is hatnak. Közvetlen okozati összefüggés állapítható meg pl. nagy erejű tompa erőbehatás során keletkező, élettel összeegyeztethetetlen sérülés kapcsán (szélvihar, villámcsapás, árvíz). Az ok-okozati összefüggés lehet közvetett, amikor a haláleset bekövetkeztében a meteorológiai paraméter csak rész-oki szereppel bír a kiváltott stressz, kialakuló szövődmény eredményeképpen, vagy az egyén pillanatnyi fizikai lelki állapotától függően.

A környezetmeteorológiai tényezők hatásai és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggéseinek vizsgálata különböző módszerekkel történhet, úgymint epidemiológiai vizsgálatokkal, vagy a patomorfológiai változások elemzésével. Az időjárási tényezők és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti kapcsolat mára már általánosan elfogadott [Cheng et al., 2014.; Gallerani et al., 2007.]. Ugyanakkor még

nincsenek arra vonatkozó bizonyító értékű vizsgálatok, hogy összefüggés lenne az időjárás tényezők változására adott szervezeti válaszreakciók és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere között. Tekintettel az éghajlatváltozás hatásainak jelentőségére, a jövő orvosmeteorológiai kutatásának fontos célkitűzése lehet a klímaadaptáció és a genetikai tényezők közötti összefüggés igazolása.

### **Orvosmeteorológia**

Az orvosmeteorológia az időjárás és az éghajlat emberi szervezetre gyakorolt negatív hatásaival foglalkozó tudomány. Az orvosi klimatológia része, mely az időjárás paraméterek összes emberre gyakorolt hatásával foglalkozik [Holicska, 2000.]. Az időjárás hatása, függetlenül attól, hogy a szabadban, vagy zárt térben tartózkodunk-e, minden élőlényre hat. Ennek ellenére a megfigyelések szerint csak az emberek mintegy fele tekinthető időjárás érzékenynek, vagyis szubjektív panaszokkal reagál az időjárás jelenségekre. Amennyiben a panaszok súlyosbodnak, mint pl. fejfájás, légzőszervi panasz, de akár szívinfarktus is, akkor ezeket az embereket az időjárásra kifejezetten érzékenynek tekintjük. Külön csoportba sorolhatjuk azokat, akiknek már meglévő panaszaiak felerősödnek, vagy állapotuk romlik az időjárás jelenségekkel összefüggésben. Mai ismeretink szerint az időjárás érzékenység, illetve tüneti reagálás hátterében az egyes meteorológiai paraméterek, illetve azok változásai állnak. Az időjárás paraméterek és események közül a panaszok és tünetek jelentős részéért az alacsony légnyomás, a hideg időjárás, a hidegfront, a hőség, a meleg, párás idő, a főszelel, a köd, a viharok, valamint a hirtelen időjárás változás tehetők felelőssé [Takagi et al., 2014.; Jeong et al., 2013.]. Az időjárás érzékenység hátterében a genetikai adottságok mellett a rossz fizikai erőnlét és a túlérzékeny pszichés beállítottság szerepe is felmerül. Az időjárás érzékenység az életkor előrehaladtával egyre többeknél jelenik meg, a nőknél általában gyakoribb.

A légkörből érkező ingerekre minden szervezet reagál és bár jelentős terhelést legtöbbször nem okoznak, a közérzet- és hangulatingadozást sokaknál idézhetnek elő. Megjelenhet alvászavar, aluszékonyság, rossz hangulat, levertség, feszültség, csökkenhet a fizikai állóképesség, a koncentráció [Qi et al., 2015.; Henríquez-Sánchez et al., 2014.]. Az időjárás paraméterekkel összefüggésben egyes betegcsoportok halálozási arányának növekedése is kimutatható. A tartós hideg idő, főleg a téli

hónapokban asztmarohamot idézhet elő és általánosan rontja a légzőszervi betegek légzésfunkcióit, a szívbetegéknél pedig a szervezet többletterhelését okozza. Szocio-ökonómiai szempontból az időjárás érzékenység a csökkent munkaképesség, illetve az emelkedő egészségügyi ellátási költségek miatt fontos. Az időjárás egyes elemei, mint a napsugárzás és a napfény, ugyanakkor kifejezetten kedvező hatásúak az emberi szervezetre. Elősegítik a szervezet D-vitamin termelését, valamint irányítják a szervezet biológiai ciklusát [Naesgaard et al., 2016.; Belen et al., 2016.; Fujii et al., 2015.].

A következőkben azokat a módszereket és eredményeket szeretném bemutatni, amelyek a természetes okú kardiovaszkuláris megbetegedések és az erőszakos okú halálesetek epidemiológiai, morfológiai és potenciális genetikai paramétereit tárják fel, elemzik a környezet-meteorológiai tényezők szerepét. A morbiditás-mortalitásra vonatkozó tapasztalati tények elemzése és a vizsgálati következtetések megalapozhatják a paradigmaváltás szükségességét a környezeti tényezők szerepének az értékelésében. A környezetmeteorológiai tényezők hatásai és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggéseinek vizsgálata különböző módszerekkel történhet, úgymint epidemiológiai vizsgálatokkal, vagy a patomorfológiai változások elemzésével.

Az időjárás tényezők és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti kapcsolat mára már általánosan elfogadott, és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai hátterét egyre több irodalmi adat erősíti meg [Arakawa et al., 2015.; Boehringer et al., 2014.; Arking et al., 2011.]. Ugyanakkor még nincsenek arra vonatkozó bizonyító értékű vizsgálatok, hogy egyértelmű összefüggés lenne az időjárás tényezők változására adott szervezeti válaszreakciók és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere között.

# **A meteorológiai paraméterek vizsgálata természetes okú halálesetekben -**

## **Különös tekintettel a kardiovaszkuláris mortalitásra**

A kardiovaszkuláris megbetegedések, elváltozások többféle patomechanizmussal vezethetnek halálos kimenetelű szövődményhez. A haláleset bekövetkezhet valamely természetes kórok miatt, amilyen például az igazságügyi orvostan klasszikus fogalmköre, a hirtelen szívhalál entitása. Az igazságügyi orvostan tradicionális szakmai logikája markáns különbséget tesz természetes okú és erőszakos okú halálozás közé, azonban a környezetváltozás miatti halálozások felvetik annak szükségességét, hogy a környezeti halál fogalma elfogadásra kerüljön, hangsúlyozva annak szükségességét, hogy ez irányban további tapasztalati megfigyelések és az „evidence based” kutatási eredmények gyűjtése elengedhetetlen. A vizsgálati módszerek fejlődése és a klinikai tapasztalatok felhasználása hozzájárul ahhoz, hogy a természetes halál és erőszakos halál közötti határ meghatározható legyen, mint amilyen például a zsívizomzat rázkódása (commotio cordis), melynek esetében súlyos vagy halálos kimenetelű szívritmuszavar alakulhat ki.

Magyarországon a természetes kórokú szív- és érrendszeri halálozás a középkorú lakosság körében az egyik vezető halálok. A legutóbbi évek mortalitási adatai azt mutatják, hogy a fiatalabb korosztályok egyre nagyobb mértékben érintettek a hirtelen szívhalál, koszorúérhalál bekövetkeztében. A rizikó faktorok között számos genetikai, életmódbeli és környezetbiológiai ok szerepel. Az elmúlt évtizedekben megjelent hazai [Juhász et al., 2014., Simkó et al., 2012.] és külföldi [Li MH. et al., 2015.; Semsarian et al., 2015.; Landini et Leone, 2011.] tanulmány közül számos foglalkozott a hirtelen szívhalál szindrómával. A kiadott könyvek és cikkek szerzői megpróbálták a hajlamosító tényezőket összegyűjteni, a rizikófaktorokat mind szélesebb körben feltárni, a különböző esetek között azonosságokat találni, ezáltal rávilágítani a közvetlen és a közvetett kiváltó okokra. A hirtelen szívhalál és az annak fokozott kockázatával járó kórképek részletes elemzésének ellenére a fejlett országokban, így



Észak-Amerika és Nyugat-Európa területén is igen szerénynek mondhatók a túlélési esélyek.

Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) okozta halálozás a szociális-gazdasági helyzet általánosan elfogadott indikátora [Nishiyama et Johnson, 1997.]. Ismerjük az ISZB számos klasszikus és újonnan felfedezett rizikófaktorát. Ezek közé tartozik az elfogyasztott táplálék minősége és mennyisége [Pathak et al., 2015.; Walker et Cubbon, 2015.; Lamon-Fava et al., 2009.], a munka- és életkörülmények [Owada et al., 1999.], a rendszeres testmozgás [Semsarian et al., 2015.; Marijon et al., 2015.; Cannillo et al., 2015.]. A rizikófaktorok szélesebb körű megismerése, a patomorfológiai és patofiziológiai kutatások új eredményeinek felhasználása a jövő klinikusai számára több lehetőséget fog biztosítani a túlélési arány javítására, illetve a veszélyeztetett egyének kiszűrésére.

### **A hirtelen szívhalál**

A hirtelen halál fogalmát már a XVII. században említik. Az első rendszeres igazságügyi orvostani könyv 1601-ben, Palermóban jelent meg. Codronchi, a „Fortunatus fidelis de relationibus medicorum” c. könyvében a művi vetéléssel, erőszakos halálnemekkel, mérgezések gyomorbéli elváltozásaival és a hirtelen halállal foglalkozott. A WHO (World Health Organization) definíciója szerint hirtelen halálról beszélünk abban az esetben, amely látszólag egészséges egyén, fennálló alapbetegség és kimutatható külső ok nélkül, az első tünetek jelentkezését követően néhány órán belül (<24 óra) meghal.

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K, Rausz E, Keller E. Sudden death due to ischemic heart disease among adolescents and young adults before and after the socio-economic changes in 1989 of Hungary. Arch Med Sadovej Kryminol. 2007 Oct-Dec;57(4):394-8.*

A hirtelen halál meghatározásához a tényezők együttes jelenléte szükséges. Az esetek döntő többségében (kb. 80-90%) a hirtelen halálesetek háttérében szívbetegség, többnyire ISZB (iszkémiás szívbetegség) áll. A többi esetben a hirtelen halál

valamilyen extrakardiális ok: légzőszervi, központi idegrendszeri vagy hasüregi-kismedencei szervi megbetegedés miatt áll be.

A mai kor embere számára igen nagy veszélyt jelent a hirtelen szívhalál. Egyes elméletek szerint a városokban a hirtelen szívhalált haltak 25-30%-a sikeresen éleszthető újjá, szállítható kórházba, majd kivizsgálás és kezelés után hazaengedhető. E megfontolások szerint Európában évente közel 140.000 „megmentett” beteg kivizsgálását, gondozását kell megszervezni, és ez igen komoly feladat elé állítja a kardiológusokat. A hirtelen szívhalált a szív működésének akut megállása okozza, melyet különböző tényezők válhatnak ki: veleszületett szívbetegségek, szívbillentyűk betegségei, iszkémiás szívbetegségek, a szívizom nem ischaemiás betegségei, a szív ingerületképző és vezető rendszerének betegségei, a szívizomgyulladások és az aorta és vénák betegségei. A veleszületett szívbetegségek közé tartoznak a szívfejlődési rendellenességek, mint a kamrai vagy a pitvari septum defectus, ductus Botalli persistens, Fallot-tetralógia, a nagyerek transpositiója és a coarctatio aortae. A congenitalis rendellenességek közé sorolhatjuk az aorta isthmus-stenosis, a pulmonalis-stenosis, a Bland-White-Garlande szindrómát (bal koszorúér rendellenes eredése), az aorta billentyű tasakján lévő tágulatot és a különböző billentyűhibákat. A viszonylag gyakori előfordulású mitralis prolapsus szindróma általában 20-40 éves életkorban okoz tüneteket, illetve ekkor ismerik fel. A billentyűvitorlák myxomatosis elfajulását jelenti, melynek következtében a billentyűk ballonszerűvé válnak, megnagyobbodnak. Előfordulása lehet sporadikus, de jelentkezhet a Marfan szindróma, vagy az Ehlers-Danlos szindróma részjelenségeként. Az Ehlers-Danlos szindróma hátterében a kollagén szintézisének és szerkezetének zavara áll. A tünetek elsősorban a kollagénban gazdag kötőszövetben (bőr, inak, ízületek) jelentkeznek, de a belső szervek ehhez hasonló elváltozása is megfigyelhető. A Marfan-szindrómát az extracelluláris mátrix felépítésében szerepet játszó fibrillin-1 gén hibája okozza. A gén hibája akadályozza a szabályos mikrofibrillumok felépülését, emiatt kóros szerkezetű elasztikus rostok jönnek létre. Az elasztikus rostokban gazdag vázrendszer, a szem és az aorta érintett elsősorban, gyakran figyelhető meg e betegek körében a mitrális billentyű prolapsusa, az aorta mediájának cysticus necrosis.

Az ISZB okozta halálozás a környezeti tényezők és a szociális-gazdasági helyzet általánosan elfogadott indikátora. Az ISZB számos klasszikus és újonnan felfedezett

rizikófaktorát ismerjük. Az 1980-as évek végén, a kelet-európai országok polgárainak szembe kellett nézni a megváltozott szociális-gazdasági körülményekkel és az orvosi-jogi környezettel. Az ISZB eredetű mortalitás alakulásának legkisebb mértékű megváltozása is érzékenyen tükrözi a környezet, ill. a szociális-gazdasági körülményeket, illetve azok változásait. Felvetődik a kérdés, hogy a rizikó faktorok között a társadalmi, szociális változások milyen szereppel bírnak, ugyanakkor az átfogó környezeti tényezők, amelyek között a meteorológiai tényezők elsődlegesek, hatást gyakorolnak-e a hirtelen halálesetek gyakoriságára

A hirtelen szívhalál és az annak fokozott kockázatával járó kórképek részletes elemzésének ellenére a fejlett országokban, így Észak-Amerika és Nyugat-Európa területén is igen szerénynek mondhatók a túlélési esélyek. Az ISZB okozta halálozás a szociális-gazdasági helyzet általánosan elfogadott indikátora. Ismerjük az ISZB számos klasszikus és újonnan felfedezett rizikófaktorát. Ezek közé tartozik az elfogyasztott táplálék minősége és mennyisége, a munka- és életkörülmények, a rendszeres testmozgás, a szabadidő eltöltésének módja, egészséges életmód gyakorlása és környezeti és meteorológiai tényezők. A kardiovaszkuláris mortalitás és a hideg vagy hűvös időjárás közötti összefüggés régóta jól ismert, még azokban a földrajzi régiókban is, ahol a tél enyhe. Az alacsony hőmérséklet egyik rizikó faktora lehet az életet fenyegető kardiológiai eseményeknek. A hirtelen szívhalál bekövetkeztében a hideg külső hőmérsékleten kívül egyéb meteorológiai tényezők is szerepet játszanak, mint pl. a relatív páratartalom, a légnyomás, a szélereő, és az időjárási frontok [McMichael et al., 2006.; McMichal et al., 2008.a.; Simon et al., 2005.].

Magyarországon a szív- és érrendszeri halálozás a középkorú lakosság körében az egyik vezető halálok. Az utóbbi évek mortalitási adatai azt mutatják, hogy a fiatalabb korosztályok egyre nagyobb mértékben érintettek a hirtelen szívhalál, koszorúérhalál bekövetkeztében [Papadakis et al., 2009.]. A rizikó faktorok között számos genetikai, életmódbeli és környezetbiológiai ok szerepel. Az emberi szervezetet befolyásoló környezeti tényezők egyik nagy csoportja az éghajlati paraméterek. Ezen meteorológiai paraméterek XXI. század végére becsült változása jelentős többletterhet ró az emberi szervezetre, s szükségessé válik a megváltozott feltételekhez való alkalmazkodás. Tekintettel a világszerte megfigyelt klímaváltozás gyorsuló tendenciáira, és az extrém éghajlati események gyakoriságának növekedésére, nem zárható ki annak lehetősége,

hogy a humán alkalmazkodási reakciók olyan patofiziológiai változásokat eredményeznek, amelyek a már meglévő esetlegesen akár enyhe, akár súlyosabb mérvű morfológiai elváltozások alapján súlyos vagy halálos kimenetelű szövődményt eredményeznek. A meteorológiai tényezők közül a hőmérséklet, légnyomás, napsütéses órák száma bizonyítottan befolyásolják a pszichés és fizikai állapotot, a vérnyomás alakulását, s a fizikai terhelésre vagy a stressz helyzetekre adott válaszreakciókat.

A hőmérsékletfüggő mortalitást nagymértékben meghatározza az éghajlat és a földrajzi szélesség [Cagle et Hubbard, 2005.; Goldberg et al., 2006.; Hajat et al., 2005.; Harkin et al., 2005.]. A mortalitás emelkedik a komfort zóna hőmérsékleti értékek határain kívül. Az általában magas hőmérsékletű területeken és városokban a lakosságot a hideg időjárás, míg a hűvösebb helyeken a hőség vagy melegebb időjárás viseli meg [Jones et al., 2005.; Kloner, 2006.]. Egészséges emberek könnyen alkalmazkodnak hosszú távon is különböző környezeti viszonyokhoz, azonban betegeknél az erős vagy hosszas stressz helyzetek komplex biológiai választ eredményeznek.

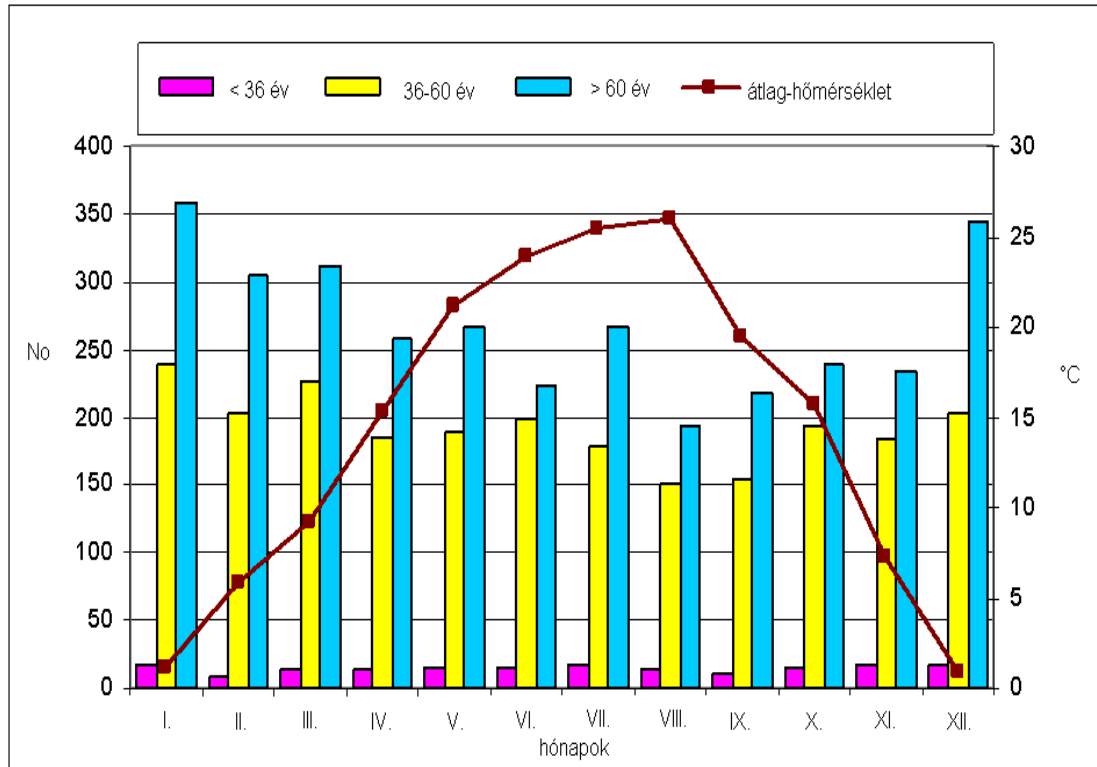
### **A kardiovaszkuláris hirtelen halál orvos-meteorológiai rizikó faktorainak elemzése**

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K, Bartholy J, Pongrácz R, Kis Z, Keller E, Dunay G. Evaluation of meteorological factors on sudden cardiovascular death. J Forensic Leg Med. 2010;17(5):236-42.*

A Semmelweis Egyetem és az ELTE Meteorológiai Tanszék együttműködésében végzett kutatás során a budapesti lakosság kardiovaszkuláris hirtelen halál eseteiben a meteorológiai tényezők szerepe került vizsgálatra 1995-2004. között. A vizsgált anyagban 9825 (6288 férfi, 3537 nő) esetben fordult elő szív- és érrendszeri megbetegedés miatti halálozás. A szív és érrendszeri ok miatti haláleseteket felosztásra kerültek a szerint, hogy akut vagy krónikus kardiális elváltozás vagy egyéb vaszkuláris megbetegedés eredményezte-e a halálos kimenetelt.

A heveny szív eredetű megbetegedések (1695 eset) közé tartoztak a heveny reumás szívbetegséget, a heveny iszkémiás szívbetegséget, az ingervezetési zavarokat, és a heveny szívelégtelenséget. Az egyéb heveny vaszkuláris megbetegedések (697 eset)

csoportjába a különböző vérzéseket, verőértágulat megrepedéséből származó vérzést, visszerrögösödésből származó embóliát, nyelőcső visszértágulatból származó heveny vérvesztést lehetett besorolni.

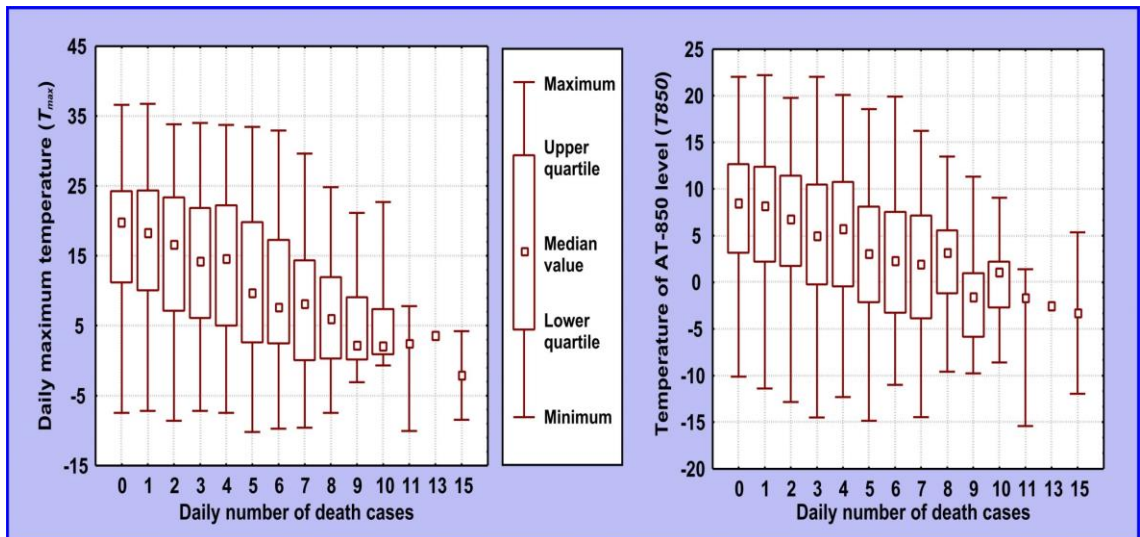


5. ábra – A kardiovaszkuláris mortalitás és a havi átlag hőmérséklet közötti összefüggés

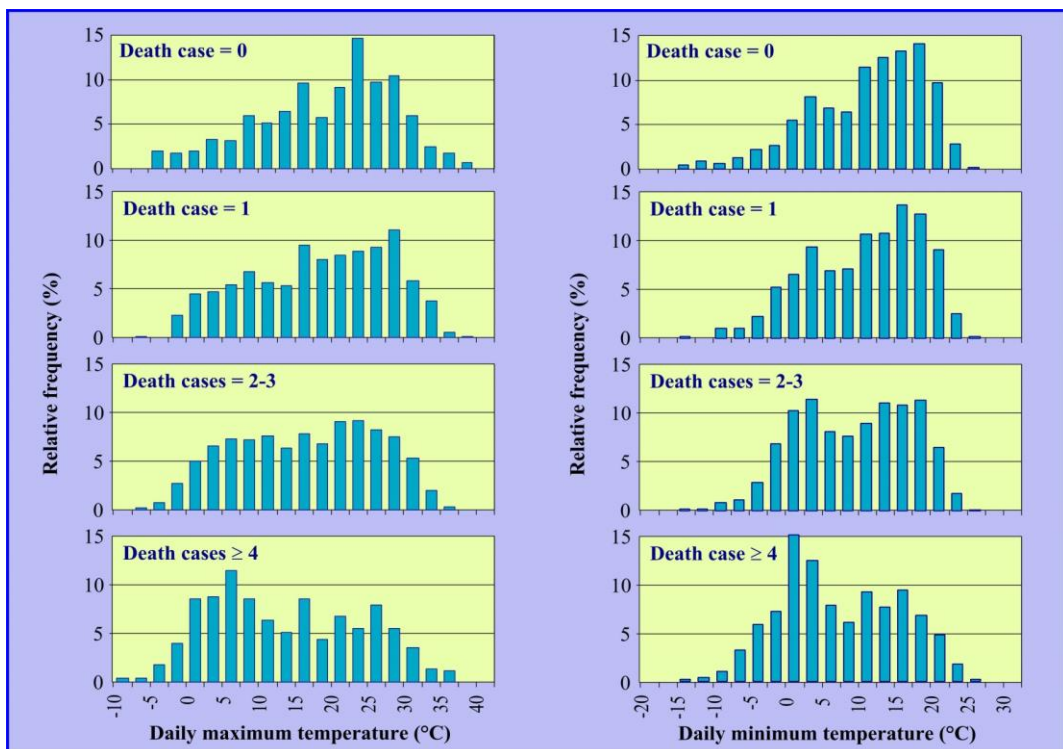
Az eredmények a nemzetközi adatokkal egyezően azt mutatták, hogy a halálesetek napi gyakorisága a 0-10°C közötti napi maximum hőmérséklet esetén volt a legnagyobb, és 20-30°C napi maximum hőmérséklet mellett volt a legalacsonyabb (5. ábra).

A 6. ábrán látható ún. Box-Whisker diagram az összes keringési haláleset függvényében adja meg a mért napi maximum hőmérsékleti adatok szerkezetét. A diagramon jól látszik, hogy a halálozások számának növekedésével a medián és a kvartilisek az alacsonyabb napi maximum hőmérsékletek felé tartanak. Vagyis a kórházon kívül bekövetkezett halálesetek száma nagyobb, amikor alacsonyabb a napi maximum hőmérséklet. Hasonló eredményeket kaptunk a napi minimum hőmérsékleteket vizsgálva. A korcsoportok szerint szétbontott elemzés során főként a középkorúak (36-60 év) és az idősebb korosztály (60 év feletti) esetében figyelhető meg ez a

tendencia. Különösen érvényesült az alacsony hőmérséklet kedvezőtlen hatása a középkorúak (36-60 éves) és az idősebbek (60 év feletiek) körében. A 10-20°C közötti napi minimum hőmérséklet esetén volt a legkevesebb, és -2,5 °C és 7,5 °C közötti napi minimum hőmérséklet mellett a legtöbb cardiovascularis eredetű hirtelen halál.



6. ábra - Box-Whisker diagram: a keringési halálesetek és a mért napi maximum hőmérsékleti adatok kapcsolata



### 7. ábra – A halálesetek napi száma és az átlagos hőmérséklet közötti összefüggések

A 7. ábrán a napi maximum és minimum hőmérsékletek relatív gyakorisága látható a kórházon kívül bekövetkezett napi összes keringési halálesetek száma szerint szétválasztva (0, 1, 2-3, illetve 4 vagy annál több). A hisztogramok jól szemléltetik, hogy a napi maximum hőmérsékleti értékek jelentős mértékű csökkenésekor egy napon 4 vagy annál több halálozás következett be kórházon kívül. A haláleset nélküli napokon leggyakrabban (összesen 45%-os gyakorisággal) a napi maximum hőmérsékletek a 20-30°C intervallumban, míg a sok haláleset bekövetkeztekor mintegy 40%-os gyakorisággal a 0-10°C közötti intervallumban voltak. Hasonló eltolódást figyelhetünk meg a minimumhőmérséklet esetében. A haláleset nélküli napok mintegy felén a 10-20°C közötti tartományba esett a napi minimum hőmérséklet, míg a sok halálesettel jellemezhető napokon összesen kb. 40-50%-ban a legalacsonyabb napi hőmérséklet – 2,5°C és 7,5°C között volt.

### **Kardiovaszkuláris mortalitás az igazságügyi orvostanban – nemzetközi összehasonlítás**

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K, Väli M, Lepik D, Tuusov J, Dunay G, Marcsa B, Pauliukevicius A, Raudys R, Caplinskiene M. Characteristics of cardiovascular deaths in forensic medical cases in Budapest, Vilnius and Tallinn. J Forensic Leg Med. 2013 Nov;20(8):968-71*

Európában a szív- és érrendszeri halálozás a középkorú lakosság körében az egyik vezető halálok. Számos tanulmány igazolta, hogy a szív- és érrendszeri halálozás jellegzetes szezonális eloszlást mutat [Arntz et al. 2000; Weerasinghe et al. 2002.], valamint, hogy az iszkémiás szívbetegek halálozása és a napi átlaghőmérséklet között fordított összefüggés van [Gyllerup, 2000.; McMichael et al., 2008.b]. Ezen kutatás célja volt a szív és érrendszeri eredetű hirtelen és váratlan halálesetek vizsgálata és annak tanulmányozása, hogy a különböző földrajzi és klimatikus tulajdonságokkal jellemezhető három fővárosban (Budapest, Vilnius, Tallin) hogyan változik a hirtelen, illetve váratlan kardiovaszkuláris halálesetek előfordulási gyakorisága a hőmérséklet függvényében. Hirtelen, illetve váratlan szív és érrendszeri eredetű haláleseteket vizsgáltunk, melyek három, eltérő klimatológiai tényezőkkel rendelkező főváros igazságügyi orvostani intézetében kerültek vizsgálatra a 2005 és 2009 közötti

periódusban. Az eseteket az intézetek adatbázisában szereplő haláloki diagnózisok alapján választottuk ki.

A beválasztott halálokok BNO kódjai a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. verziója szerint a következők voltak:

- I21-I24 – heveny szívizomelhalás,
- I25 - idült iszkémiás szívbetegség,
- I05-I09 - idült reumás szívbetegségek,
- I517 – szívizom megnagyobbodás,
- I42 – szívizom elfajulás,
- I50 - szívelégtelenség,
- I70 – verőér elkeményedés,
- I71 - aorta aneurizma és disszekció,
- I82 és I26 – viszerrögösödés és embólia,
- I95-I99 - a keringési rendszer egyéb, nem meghatározott betegségei.

A hirtelen halál WHO definíciója szerint olyan haláleset, mely a tünetek megjelenését követő első 24 órában bekövetkezik, minden ismert betegség, látható külső kiváltó ok, illetve erőszakos hatás nélkül. Abban az esetben, mikor volt ismert alapbetegség, de az illető állapota alapján halál bekövetkezése nem volt várható, váratlan halálesetről beszélünk. Ezen vizsgálatban a következő paramétereket elemeztük: kor, nem, a halál oka, a halál ideje (hónap, nap), véralkohol szint, a halál helye (otthon, intézmény, közút, munkahely, kórház, mentő, egyéb). A véralkohol szinteket a következő értékek szerint osztottuk fel: 0,8 és 1,5‰ enyhe alkoholos befolyásoltság, 1,5 és 2,5‰ közepes befolyásoltság, 2,5 és 3,5‰ súlyos befolyásoltság, 3,5‰ fölött igen súlyos befolyásoltság. A kivett szövettani minták 4% -os formaldehid oldatba kerültek, majd paraffinba ágyazás után 3-4 µm-es metszetek készültek. A hematoxin-eozin festett metszetek vizsgálata fénymikroszkóppal történt. A szív és más szövetminták hisztológiai vizsgálata a Vilniusból és Tallinból származó minden esetben megtörtént, a budapesti minták közül csak azokban, ahol a pontos diagnózis felállítása máshogy nem volt lehetséges. A statisztikai elemzésekhez az STATA 10 statisztikai csomagot használtuk; Pearson Chi-négyzet próbát dichotóm változókra és Spearman rank korrelációt alkalmaztunk. A p-értéket  $\leq 0.05$  értéknél tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A három igazságügyi orvostani intézet anyagában Budapesten 36,50% (No 4765), Vilniusban 18,3% (2716), Tallinban pedig 19,20% (1001) volt a szív és érrendszeri



eredű haláleset ebben az öt éves periódusban. Anyagunkban 8482 (5753 férfi, 2729 nő) halálesetet vizsgáltunk, melyek 2005 és 2009 között történtek Budapest, Vilnius és Tallin közigazgatási területén. A csoport átlagéletkora  $64,07 \pm 14,33$  év volt. A férfiak magasabb előfordulási aránya volt megfigyelhető mind a három főváros esetében (2. táblázat), valamint elmondható, hogy az összes eset 59,83%-át (5075) a 60 év fölötti férfiak tették ki.

Főváros	Nő (%)	Férfi (%)	Összes (100%)
<b>Budapest</b>	1739 (36.5)	3026 (63.5)	<b>4765</b>
<b>Vilnius</b>	720 (26.5)	1996 (73.5)	<b>2716</b>
<b>Tallin</b>	270 (26.9)	731 (73.1)	<b>1001</b>
<b>Összes</b>	<b>2729</b>	<b>5753</b>	<b>8482</b>

Átlag életkor:  $64.07 \pm 14.33$  év

2. táblázat - Szív- és érrendszeri halálesetek Budapesten, Vilniusban és Tallinban (2005-2009)

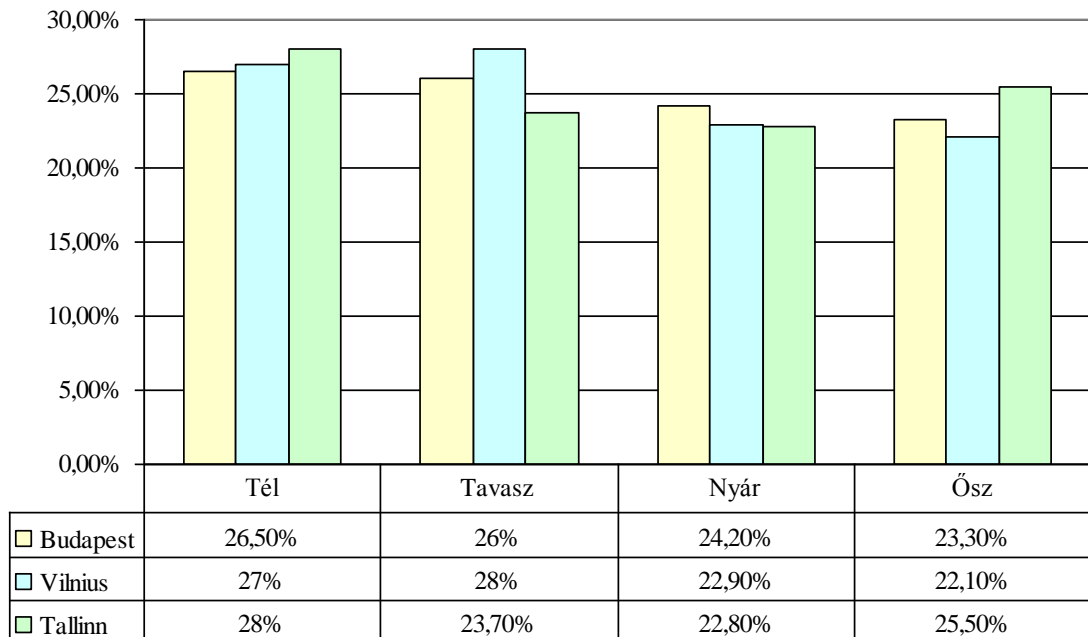
BNO 10 kódok	0-20 év No (%)	21-30 év No (%)	31-40 év No (%)	41-50 év No (%)	51-60 év No (%)	61-70 év No (%)	71-80 év No (%)	≥ 81 év No (%)	Összes (100%)
I105-109	-	1 (1.41)	3 (4.23)	7 (9.86)	15 (21.13)	22 (30.98)	23 (32.39)	-	<b>71</b>
I120-124.9	1 (0.23)	-	10 (2.34)	48 (11.21)	95 (22.20)	116 (27.10)	154 (35.98)	4 (0.93)	<b>428</b>
I125	1 (0.02)	27 (0.62)	89 (2.03)	469 (10.70)	1095 (24.98)	1132 (25.82)	1539 (35.10)	32 (0.73)	<b>4384</b>
I142	10 (2.35)	13 (3.06)	37 (8.71)	80 (18.82)	125 (29.41)	81 (19.06)	72 (16.94)	7 (1.65)	<b>425</b>
I150	13 (5.40)	20 (8.30)	19 (7.88)	51 (21.16)	57 (23.65)	43 (17.84)	34 (14.11)	4 (1.66)	<b>241</b>
I151.7	-	8 (1.69)	21 (4.45)	67 (14.19)	135 (28.60)	89 (18.86)	146 (30.93)	6 (1.27)	<b>472</b>
I170	-	1 (0.09)	16 (1.41)	58 (5.12)	226 (19.95)	243 (21.45)	569 (50.22)	20 (1.77)	<b>1133</b>
I171	1 (0.43)	1 (0.43)	10 (4.35)	30 (13.04)	43 (18.70)	63 (27.40)	82 (35.65)	-	<b>230</b>
I180	2 (0.90)	5 (2.24)	5 (2.24)	18 (8.07)	39 (17.49)	28 (12.56)	125 (56.05)	1 (0.45)	<b>223</b>
I195-199	5 (0.57)	13 (1.49)	31 (3.54)	138 (15.77)	244 (27.89)	198 (22.63)	243 (27.77)	3 (0.34)	<b>875</b>
<b>Összes</b>	<b>33 (0.39)</b>	<b>89 (1.05)</b>	<b>241 (2.84)</b>	<b>966 (11.39)</b>	<b>2074 (24.45)</b>	<b>2015 (23.76)</b>	<b>2987 (35.22)</b>	<b>77 (0.91)</b>	<b>8482</b>

3. táblázat - A szív- és érrendszeri halálokok megoszlása a különböző korcsoportokban

A 3. táblázat mutatja a szív és érrendszeri halálokok megoszlási arányát a különböző korcsoportokban. A legmagasabb esetszámok a 71-81 éves (35,17%) és az 51-60 éves (24,45%) korcsoportokban fordultak elő. Az adataink azt mutatják, a 40 évesnél fiatalabbak között csak ritka esetben fordul elő kardiovaszkuláris eredetű haláleset, míg 50 éves kor fölött egy drasztikus emelkedés figyelhető meg a halálesetek számában. Mindhárom országban a legmagasabb számban előforduló halálokok a krónikus iszkémiás

szívbetegség volt, Budapest: 40,23%, Vilnius: 77,10%, Tallin: 37,36%. Az összesített csoportban, legalacsonyabb számban a krónikus reumatikus billentyű betegségek szerepeltek (No. 71), ezeket megelőzve, közel azonos arányban a tüdőembólia (No. 223), az aneurizmák (No. 230) és a krónikus szívelégtelenség (No. 241) fordult elő.

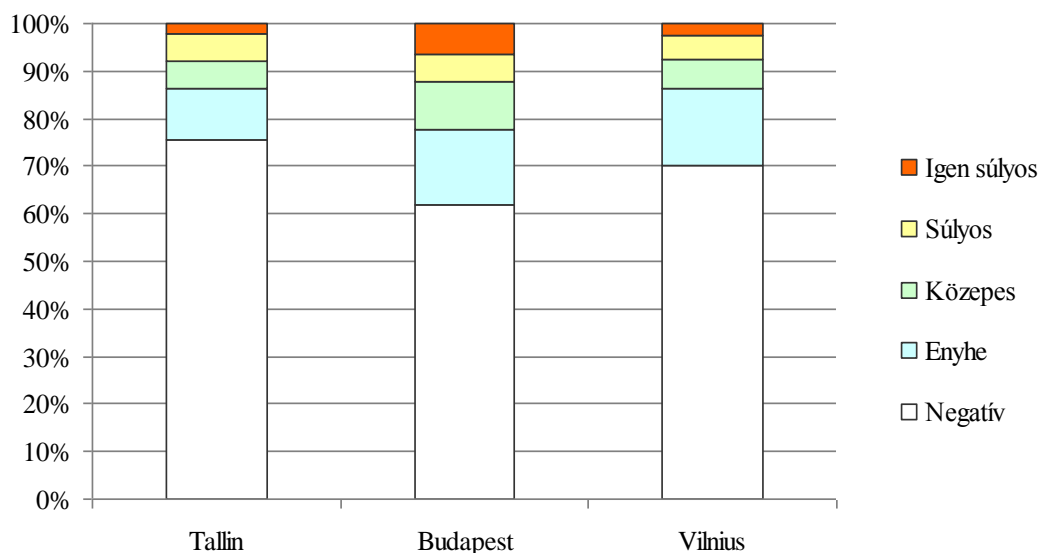
A vizsgált összes halálesetet tekintve a legtöbb januárban (No 805; 9,49%) és decemberben (No 770; 9,07%) következett be. A Tallinban vizsgált halálesetek előfordulási gyakorisága mutatta a legerősebb összefüggést a téli hónapokkal. A Vilniusban és Budapesten előforduló esetek bár nem mutattak szignifikáns összefüggést, többségükben a téli, illetve a tavaszi hónapokból származtak (8. ábra). Vilniusban tavasszal történt a legtöbb eset, Budapesten a téli hónapokban, de a hónapok közötti esetszámok nem mutattak jelentős különbségeket e két főváros esetében. A téli periódus és az 56 éves életkor feletti esetek között korrelációt figyeltünk meg. A téli hónapokban történt halálesetek életkora Budapesten 66 év, Vilniusban 63,5 év, Tallinban pedig 61 év volt.



8. ábra - A szív- és érrendszeri halálesetek évszakonkénti megoszlása a három fővárosban

A többi vizsgált paraméterrel (nem, véralkohol szint, halál helye) nem találtunk összefüggést. Megállapítottuk, hogy a halálesetek döntő többségükben a hétfői napon történtek (No 1373; 16,19%) mindhárom városban. A legtöbb alkalommal az illető otthonában (összesen: 4464; Budapest: 45,50%, Vilnius: 74,8%, Tallin: 45,60%), közterületen (összesen: 1121; Budapest: 14,20%, Vilnius: 8,65 Tallin: 21,00%) vagy kórházban (összesen: 1116; Budapest: 20,80%, Vilnius: 3,17%, Tallin: 3,80%).

Post mortem véralkohol vizsgálat a vilniusi és tallini esetek döntő többségében megtörtént (Vilnius: 99,56%, Tallin: 37,36%), a budapesti mintáknak csak a 10,77%-ában. A 9. ábra mutatja a véralkohol vizsgálatok eredményeit. A vizsgált esetek nagyobb részében (No 2954; 70,47%) az eredmény negatív volt. Az esetekben, ahol pozitív eredményt kaptunk, a krónikus iszkémiás szívbetegség volt a leggyakoribb halálok.



9. ábra - Post mortem véralkohol szintek a három főváros anyagában

Az adatainkkal megerősítettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, melyek szerint a hirtelen, illetve váratlan felnőttkori halálesetek döntő többségében krónikus iszkémiás szívbetegség áll [Furberg et al., 1977.; Mercer, 2003.; Kloner, 2006.; Barnett et al., 2008.]. Az ISZB kialakulásához az esetek jelentős hányadában érzelmeszesedés vezet, mely a vizsgált mintában önálló halálként is megtalálható.

## A tüdőembólia és a meteorológiai paraméterek vizsgálata

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K, Pongrácz R, Bartholy J, Váradi-T A, Marcsa B, Szilágyi B, Lovas A, Dunay G, Sótonyi P. Evaluation of meteorological and epidemiological characteristics of fatal pulmonary embolism. Int J Biometeorol. 2015 Jul 17*

A klímaváltozás felveti a kérdést, hogy a különböző meteorológiai paraméterek, szerepelhetnek-e mint egyes betegségek rizikófaktorai, például befolyásolhatják-e tromboembólia kialakulását vagy sem. A különböző éghajlati és szezonális tényezők komplex biológiai hatással lehetnek az emberi szervezetre [Braga et al., 2002.; Cagle et Hubbard, 2005; Gyllerup, 2000.] és egyre több kutatás készül az összefüggések feltárására [McMichael et al., 2006.]. A szakirodalomban található eredmények azt sugallják, az időjárási változások szerepet játszhatnak a vénás tromboembóliás betegségek [Stein et al., 2005.; Boulay et al., 2001.], így a tüdőembólia előfordulásában is [Öztuna et al., 2008.; Gallerani et al., 2007.]. A tüdőembólia világszerte jelentős népegészségügyi problémának számít, magas halálozási aránnyal, mivel a betegek mintegy 25%-ánál fatális kimenetelű, valamint gyakran hirtelen halál a betegség első megnyilvánulási formája [Stein et al., 2005.; Lucena et al., 2009.]. A nemzeti statisztikai adatbázis Magyarországon évente átlagosan mintegy 130.000 halálesetet regisztrálnak (Stainfo, WHO), melyből a halálos kimenetelű tüdőembóliák évente csaknem 1000-1500 esetet tettek ki az elmúlt évtizedekben.

Ebben a tanulmányunkban a tüdőembólia következtében elhunyt eseteket dolgoztuk fel. Célunk volt az áttekintett esetek epidemiológiai és patológiai sajátosságainak összefoglalása, valamint lehetséges meteorológiai kockázati tényezők feltárása, a tüdőembólia mortalitásának becslése a meteorológiai paraméterek függvényében, valamint hogy elkészítsük a vizsgált halálos kimenetelű tüdőembóliák leíró időbeli elemzését.

*Mortalitási adatok:* A vizsgálati csoportba Budapest közigazgatási területéről származó tüdőembóliában elhunyt esetek kerültek. A Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetének adatbázisa alapján 2001. január 1. és 2010. december 31 között 23.892 eset került boncolásra az intézetben. Ezen esetek közül 467 (1,95%) alkalommal állapították meg halálukként tüdőembóliát. Az összegyűjtött esetekben

hirtelen, vagy váratlan halál következett be, akár kórházi körülmények között is, ami a boncolást indokoltta. A tüdőembólia diagnózisa a patomorfológiai vizsgálat során találtak alapján került megállapításra. Ilyen elváltozások voltak a fő pulmonális artériákba, vagy kisebb ágakba belógó, azokat elzáró trombus, illetve főleg az alsó végtagok mélyvénás rendszerében, vagy a kismedencei vénás plexusban keletkezett vérrögök. Az embolizálódott területek szövettani vizsgálata is megtörtént. Minden olyan esetben, mikor hosszú csontok törését, vagy lágyrészek nagy erejű tompa erőbehatására utaló nyomokat találtak a boncolásnál, a szövettani értékelés során a zsírembólia előfordulásának vizsgálata megtörtént (Sudan III). Azok az esetek, melyekben zsírembólia került megállapításra, a vizsgálatból kizárásra kerültek. A makroszkópos és a szövettani eredmények alapján a post mortem elváltozások jól elkülöníthetőek, így kizárhatóak voltak.

Az adatbázisból kiválasztott tüdőembóliás eseteknek áttekintettük a boncolási jegyzőkönyvét, melyből kigyűjtöttük az életkort, a nemet, a halál módját, a halál okát, a halál helyszínét, a klinikai anamnézis és korábbi betegségek adatait, azokban az esetekben, ahol ez elérhető volt, a baleseti sérüléseket, túlélési időt, immobilizációt, műtéteket, valamint az embólia forrását és az embolizáció súlyosságát. Ahol lehetett, kigyűjtöttük következő post mortem adatokat is: helyszíni szemle, makroszkópos és szövettani leletek, post mortem véralkohol tesztek és toxikológiai eredmények. A halál módja szerint négy csoportot különböztetünk meg, ezek a természetes halál, a baleset, az öngyilkosság, és a gyilkosság.

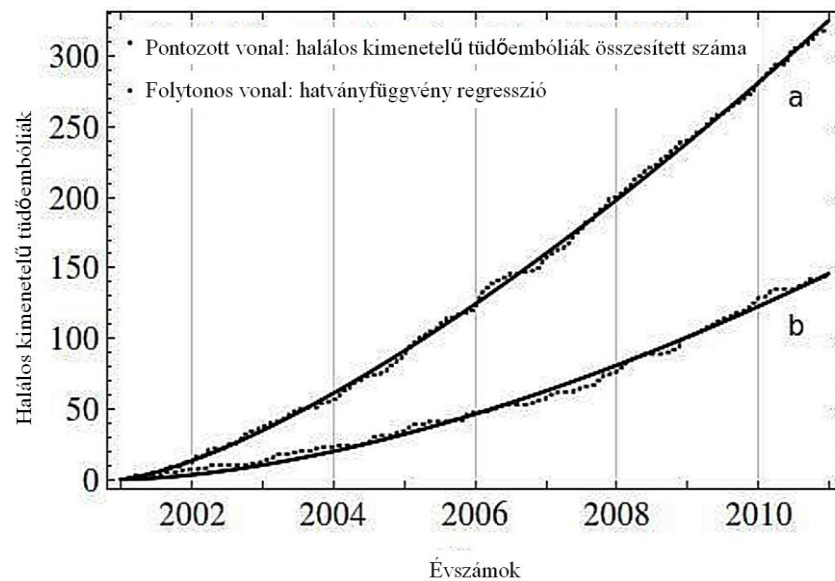
Vizsgálati anyagunkat a halál módja szerint két csoportra osztottuk. A természetes halál csoportba kerültek azok az esetek, ahol a halált semmilyen erőszakos cselekmény nem előzte meg, a rendkívüli halál kizárható volt. Az erőszakos halál csoportba soroltuk azokat az eseteket, amikor baleset, öngyilkossági vagy gyilkossági kísérlet vezetett sérüléshez, majd ezután alakult ki a halálhoz vezető tüdőembólia. Az anamnesztikus adatok alapján külön választottuk a jól ismert kockázati tényezőkkel rendelkező eseteket (szekunder tüdőembóliás esetek) az idiopátiás tüdőembóliás esetektől, melyeknél az ismert kockázati tényezők hiányoztak a anamnéziséből. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tízedik változatát (BNO10) használtuk a halál okának besorolására.

*Meteorológiai adatok:* A pontos meteorológiai adatokat az E-OBS adatbázis európai mérési pontjai alapján határoztuk meg [Haylock et al., 2008.; van den Besselaar et al., 2011.]. A Budapestre és annak közigazgatási területére vonatkozó meteorológiai adatokat dolgoztuk fel. A következő paramétereket használtuk vizsgálatainkban: napi maximum, minimum és átlag hőmérséklet, a tüdőembólia miatt bekövetkező haláleset napja és az azt megelőző nap közötti hőmérséklet különbsége, napi atmoszférikus nyomás, valamint a tüdőembólia miatt bekövetkező haláleset napja és az azt megelőző nap közötti atmoszférikus nyomás különbsége. A hőmérséklet a talajtól két méterre mért levegő hőmérséklete, melyet Celsius fokban mérünk. A minimum hőmérséklet egy adott napon 18UTC (egyezményes koordinált világidő) és 06UTC között mért legalacsonyabb hőmérséklet, a maximum hőmérséklet pedig egy adott napon 06UTC és 18UTC között mért legmagasabb hőmérséklet. A napi középhőmérséklet a meghatározott időpontokban (általában 6, 12, 18 és 24 órakor) mért hőmérsékleti adatok számtani középértéke. A légköri nyomás, másképp légnyomás a gravitáció következménye, melyet az adott terület fölötti légoszlopban az egymás fölötti gázmolekulák súlya okoz. Ahogy a tengerszint feletti magasság nő, egyre kevesebb a levegőmolekula („ritkul a levegő”), így a magassággal arányosan a légnyomás is csökken. A légnyomás napi ingadozást mutat egy területen belül is, ez a hatás a trópusi zónákban a legkifejezettebb, míg a sarkköri területeken közel nulla.

*Statisztikai adatok:* Az adatok statisztikai analízisét két fázisra lehet bontani, melyek egymást kiegészítik. Az első fázisban Bayes becslés segítségével meghatároztuk annak a valószínűségét, hogy egy adott napon tüdőembóliás halálozást regisztrálnak. A Bayes becslés minimalizálja a négyzetes rizikót. Az időjárási adatainkról feltesszük, hogy abszolút folytonos eloszlásúak. A vizsgálat kezdetétől fogva a regisztrált halálesetek számát Cox-folyamattal modelleztük. A Cox-folyamat egy általánosított Poisson pontfolyamat, melyben az intenzitást egy másik sztohasztikus folyamat (esetünkben az időjárás) szabályozza [Cox, 1955.]. A Cox-folyamat lehetséges orvosi alkalmazására találunk példát a szakirodalomban [Krumin et Shoham, 2009.].

Az első fázisban Bayes becsléssel kiszámított valószínűségeket felhasználva a Cox-folyamat intenzitási paraméterét a meteorológiai adatok függvényében kiszámoltuk. A Cox-folyamat modell lehetővé teszi, hogy számszerűsítsük a regisztrált tüdőembóliás halálesetek várható számát egy nap alatt az időjárási tényezők tetszőleges értékei mellett. A várható értékek 300 napra extrapolált mértékét vezettük be összehasonlítás

céljából. Azt találtuk, hogy a 10 évre visszamenőleg a modellünk az embóliás halálozás szezonális ingadozásait jól leírja, de a globális trendek nagyon eltérnek. Ennek vizsgálatára hatványfüggvény regressziót hajtottunk végre. Azért esett a választásunk a hatványtörvényre, mert a hatványtörvény viselkedés általában sztochasztikus folyamatok rejtett hierarchiájára utal. A hatványtörvényt követő mennyiségeket log-log diagramon ábrázolva egyenest kapunk, ezt a hatványtörvény aláírásának is szokták nevezni (10. ábra).



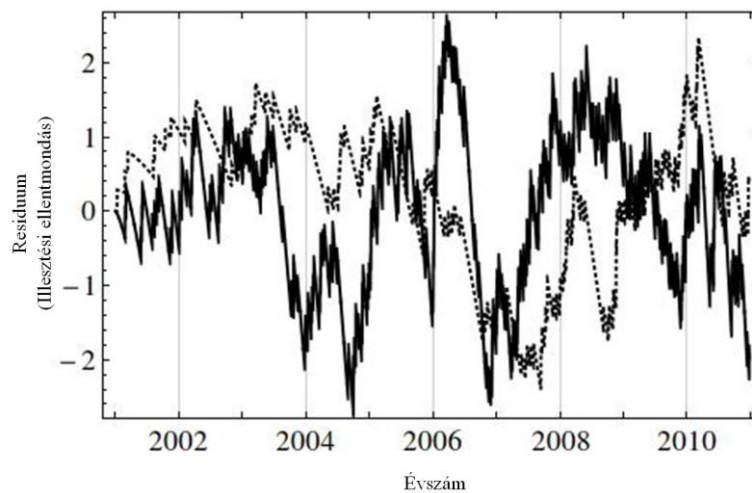
10. ábra - A hatvány függvénynek köszönhetően lineáris összefüggés látható a tüdőembóliás halálozások számának logaritmusá és az idő logaritmusá között. Az "a" görbe: természetes halál; "b" görbe: erőszakos halál

Esetünkben a log-log transzformációt követően lineáris regressziót hajtottunk végre és azt tapasztaltuk, hogy a hatványtörvény modell paramétereit 0,9999%-os konfidenciaszinten az alábbi szűk intervallumokba estek (4. táblázat).

A matematikai modellt kibővítettük, amely most már a globális trendeket is helyesen írja le (11. ábra). A számításokat a Wolfram® Mathematica 9.0.1.0 program segítségével végeztük.

	Természetes halál			Erőszakos halál		
	Becsült érték	Standard hiba	Konfidencia intervallum	Becsült érték	Standard hiba	Konfidencia intervallum
$\alpha$	1.38969	0.001012	(1.3857 ; 1.3936)	1.65440	0.00353	(1.641 ; 1.668)
$\beta$	0.003647 59	$2.93 \cdot 10^{-5}$	(0.003533 ; 0.003762)	0.00018641 3	$5.24 \cdot 10^{-6}$	(0.000166 ; 0.000207)

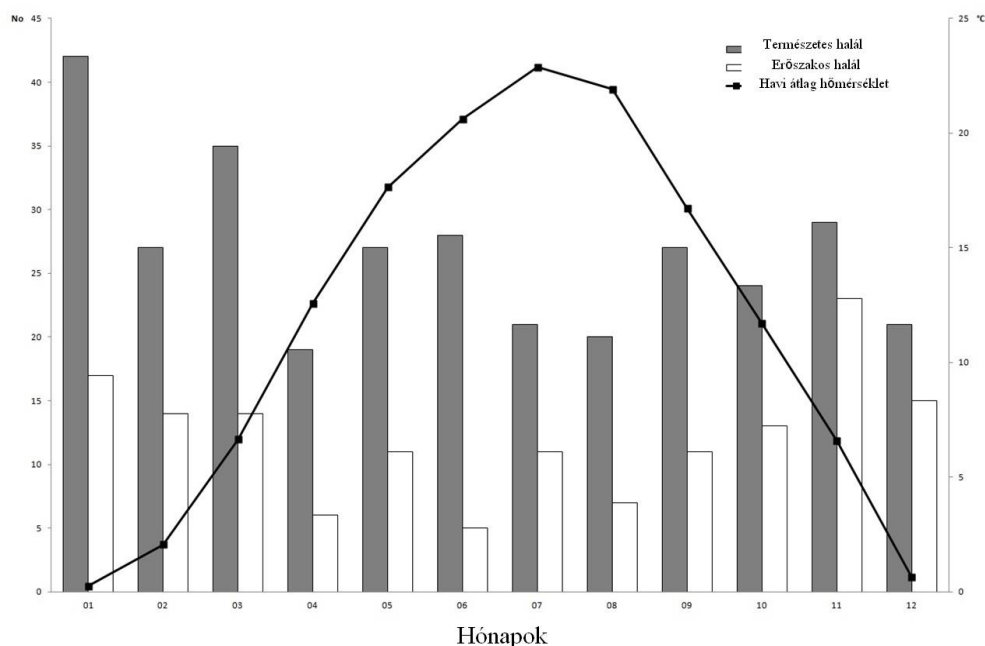
4. táblázat - Becsült paraméterek és konfidencia intervallumok



11. ábra - Látható az illesztési residuumnál, hogy nincs tendenciális eltérés.

Összesen 467 (211 férfi, 256 nő) halálhoz vezető tüdőembóliás esetet dolgoztunk fel a vizsgálati periódusból. Habár az esetek évszakonkénti előfordulását nem vizsgáltuk statisztikai módszerekkel, az 12. ábrán bemutatjuk a tüdőembólia előfordulásának hónaponkénti megoszlását.





12. ábra - Halálos kimenetelű tüdőembóliás esetek havi megoszlása

A vénás tromboembólia következtében kialakuló tüdőembólia vezetett halálhoz az intézetben vizsgált természetes eredetű halálesetek 2,51 %-ában (No 320/12749), baleset után 2,18 %-ban (No 136/6231), 0,22 %-ban öngyilkossági kísérletet követően (10/4453) és 0,21 %-ban gyilkossági kísérletet követően (No 1/459). Összehasonlítottuk a tüdőembóliák patomorfológiai sajátosságait és az előforduló rizikófaktorokat a természetes és az erőszakos halál csoportokban (5. táblázat). A legtöbb esetben az embólia forrása fellelhető volt, a leggyakrabban az alsó végtagok mélyvénás rendszerében (No 276) és a kismedencei plexusban (No 34). Az embólia forrását nem találták meg 151 esetben, ilyenkor feltételezhetően a kialakult trombus egésze leszakadt és került a tüdő ereibe. Az átlagéletkor az erőszakos halál csoportban valamivel magasabb volt (74 év), mint a természetes halál csoportban (68 év). A természetes hirtelen, illetve váratlan halálesetek legtöbb esetben otthon történtek (No 182), a második leggyakoribb hely a mentő autó (No 52) volt, majd ezt követte a kórház (No 46) és a közterület (No 39), a munkahely csak egy esetben szerepelt a halál helyeként. Az erőszakos halál csoportból mindenki kórházban halt meg, és mint az várható volt az immobilizáció, műtétek, antitrombotikus profilaxis előfordulása sokkal gyakoribb volt ebben a csoportban.

	<b>Természetes halál (No)</b>	<b>Erőszakos halál (No)</b>
Teljes esetszám	320	147
Nemek (ffi/nő)	143/177	68/79
Átlag életkor	68±32	74±30
65 év feletti	199	115
Embólia forrás		
Alsó végtag	181	95
Kismedencei vénás plexus	28	6
Jobb pitvar	1	2
Felső végtag	1	1
Véna cava inferior	0	1
Ismeretlen	109	42
Súlyosság		
Egy oldali embolizáció	69	37
Két oldali embolizáció	241	120
Tüdő infarktus	13	5
Pulmonalis hipertenzió	90	46
Alkoholizmus		
Igazolt	9	11
Zsír máj	87	36
Máj cirrhózis	9	7
Elhízás	96	35
Malignus betegség	34	15
Immobilizáció	65	127
Műtét	8	75
Antitrombotikus profilaxis	4	39

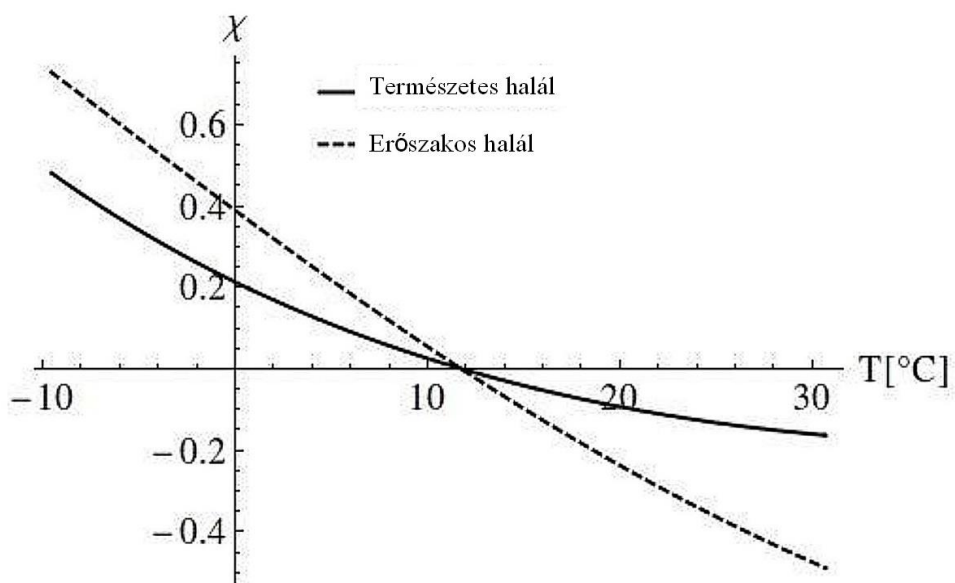
5. táblázat - A természetes és erőszakos tüdőembóliás halálesetek epidemiológiai tényezőinek, patomorfológiai jellemzőinek és anamnesztikus adatainak összehasonlítása

Nem találtunk jelentős eltérést a két csoport között sem az embólia helyét és súlyosságát illetően, sem az elhízás, vagy a malignus betegségek előfordulása tekintetében. Vizsgálati anyagunkban az erőszakos halál csoportban előforduló traumák következtében több hosszúcsöves csontsérülés is előfordult (81/147 alsó végtagi, 21/147 felső végtagi), ennek ellenére ezekben az esetekben a zsírembólia vizsgálata negatív eredményű volt. Azok az esetek, melyekben zsírembolizáció történt, kizárásra kerültek. Az erőszakos halál csoportban 7 (4,76%) beteg hunyt el a traumát követő első

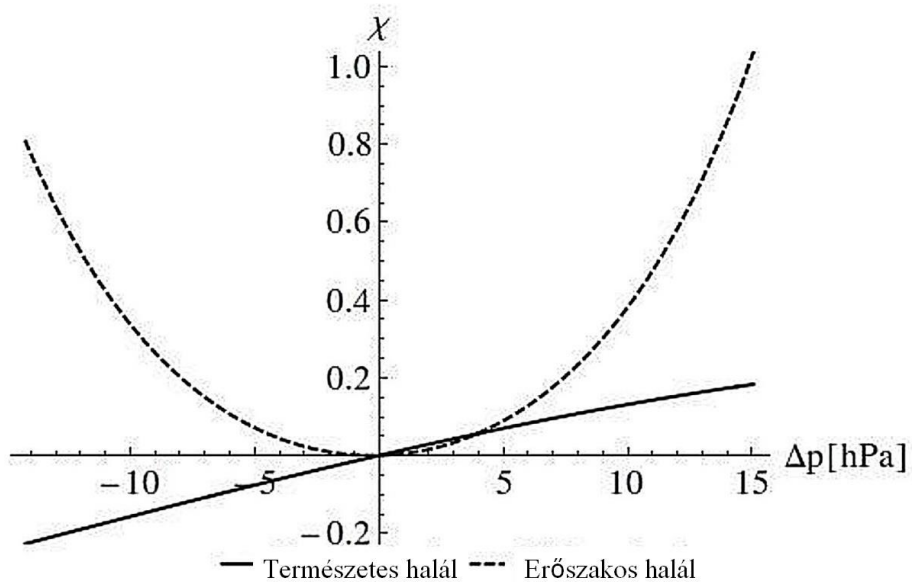
24 órában. Egy és hét nap közé esett 25 (17,01%) beteg túlélése, 82 (55,78%) esetben a halál a sérülést követő első hét után, de még egy hónapon belül következett be, 33 (22,45%) esetben fordult elő egy hónapnál hosszabb túlélés után a tüdőembólia. A vizsgálat során 228 idiopátiás tüdőembóliás eset fordult elő, 239 esetben a tüdőembólia másodlagosan, valamely rizikófaktor megléte mellett következett be. Az erőszakos halál csoportban az ágyhoz kötöttség és a sebészi beavatkozás együttes előfordulása miatt legtöbbször kombinált etiológiájú tüdőembólia volt megfigyelhető (No 131).

A vizsgálati periódus során a havi átlaghőmérséklet  $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $22,9\text{ }^{\circ}\text{C}$  közé esett. Szezonális eloszlást figyeltünk meg, a tüdőembóliák alacsonyabb számban fordultak elő a nyári időszakban, mint a többi évszakban. A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középhőmérséklet függvényében a 13. ábrán látható. Megfigyelhető, hogy egy  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os csökkenés a napi átlaghőmérsékletben a természetes halál csoportban nagyjából 10%-kal, az erőszakos halál csoportban pedig körülbelül 20%-kal növeli a tüdőembóliás halálozás valószínűségét ( $p=0,95$ ). Vizsgáltuk a napi átlagos középnyomást és a nyomás változását a tüdőembólia bekövetkezésének napja és az azt megelőző nap között.

A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középnyomás függvényében a 14. ábrán látható. Ez alapján elmondható, hogy a légnyomásváltozásnak gyenge hatása van a tüdőembólia bekövetkezésére ( $p=0,34$ ), habár azt találtuk, hogy a természetes halál csoportban a légnyomás növekedése emelte a tüdőembólia valószínűségét.

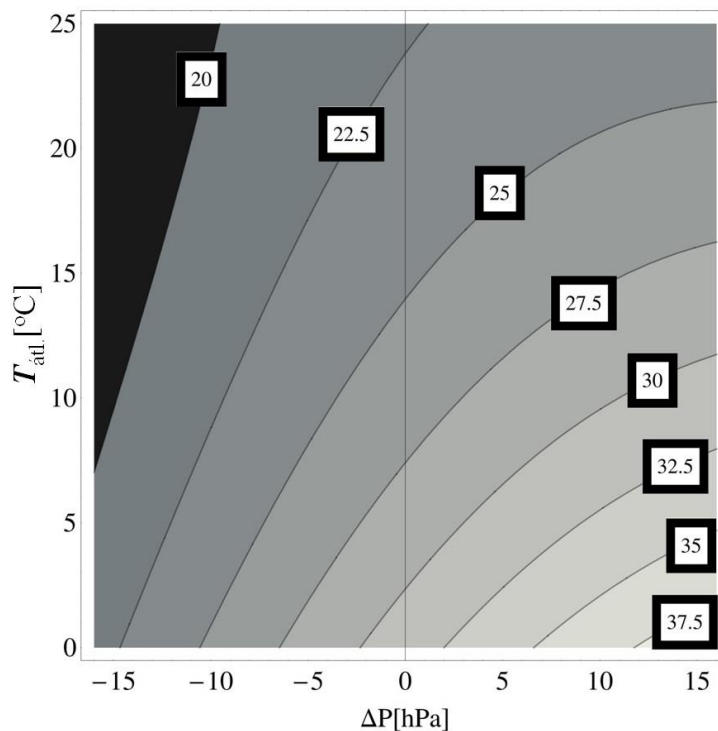


13. ábra - A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középhőmérséklet függvényében.



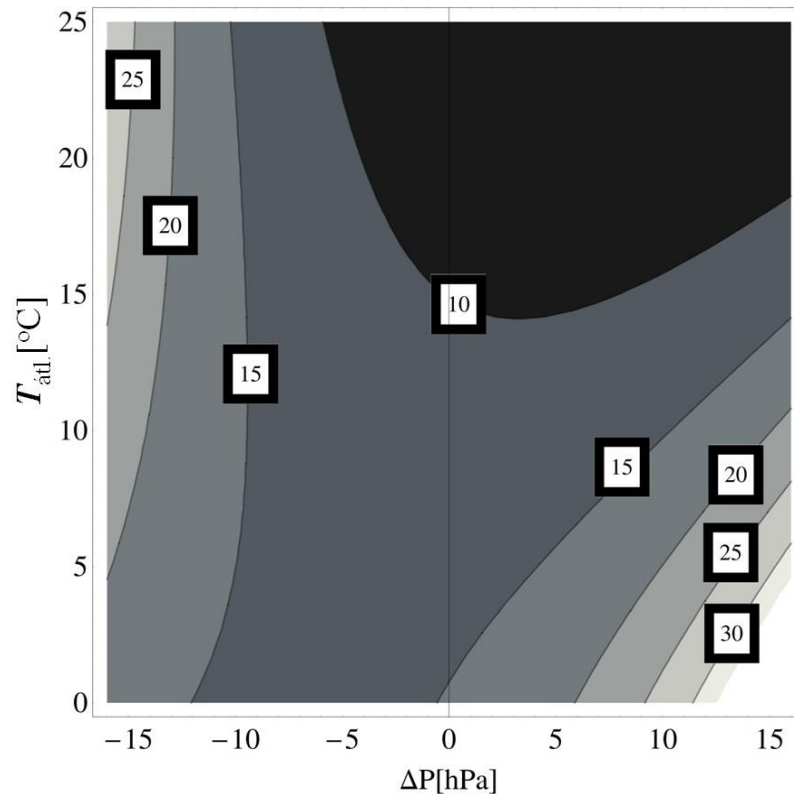
14. ábra - A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középnyomás függvényében

A természetes és az erőszakos halál csoportban előforduló halálos kimenetelű tüdőembóliák száma 300 napra extrapolálva látható a 15. és 16. ábrán.



15. ábra - A természetes halál csoportban előforduló halálos kimenetelű tüdőembóliák száma 300 napra extrapolálva.

Az eredmények azt mutatják, az alacsonyabb napi átlaghőmérséklet esetén több halálos kimenetelű tüdőembólia fordulhat elő természetes eredetű halálozásként. Ezen kívül, a természetes eredetű, halálos kimenetelű tüdőembóliák száma nagyobb, mikor egyik napról a másikra légnyomás emelkedés figyelhető meg, mint amikor légnyomás csökkenés. Az erőszakos halálhoz társult tüdőembóliák előfordulása esetén a légnyomás hatása nem olyan egyértelmű befolyásoló tényező és az alacsonyabb hőmérséklet sem eredményez szignifikánsan magasabb halálos kimenetelű tüdőembólia esetszámot.



16. ábra - Az erőszakos halál csoportban előforduló halálos kimenetelű tüdőembóliák száma 300 napra extrapolálva

Vizsgálati periódusunkban a havi átlaghőmérséklet  $0,2$   $^{\circ}\text{C}$  és  $22,9$   $^{\circ}\text{C}$  közé esett. A Bayes-tételt alkalmazva a statisztikai és valószínűség számításokban, azt az eredményt kaptuk, hogy a hideg hőmérséklet növeli a halálos kimenetelű tüdőembólia kialakulási esélyét. Emellett a növekvő légnyomás is a tüdőembóliás halálozás valószínűségének emelkedését eredményezi. A légnyomás változás hatása sokkal kevésbé volt kifejezett az erőszakos halál csoportban, mint a természetes eredetű halálesetek között. Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a napi átlaghőmérséklet gyors csökkenése és a növekvő légnyomás a tüdőembóliás halálozás szempontjából rizikó faktoroknak tekinthetők. Megállapítottuk, hogy a regisztrált fatális tüdőembóliás esetek hatványfüggvény-viselkedést mutatnak az idő függvényében, mindkét csoportban egyaránt. A szakirodalom meta analízise mutatja, a tromboembóliás kórképek gyakoribb előfordulása figyelhető meg télen, különösen januárban [Dentali et al., 2011.]. Öztuna munkatársai [Öztuna et al., 2008.] rámutattak arra, hogy a hűvösebb külső környezeti hőmérséklet növeli a vér viszkozitását (nő a trombocita szám, a C reaktív protein szintje), ezáltal a mélyvénás trombózis és a tüdőembólia kockázatát. A

fibrinogén szintje nagy szezonális ingadozást mutat, a hidegebb hónapokban való jelentős növekedéssel, aminek hiperkoagulabilitás is lehet a következménye [Manfredini et al., 2011.]. A véralvadást segítő faktorok szintjének hideg hatására bekövetkező emelkedése a mi eredményeinkre is magyarázatul szolgál. Továbbá, hidegebb időben, a fizikai aktivitás mértéke is drasztikusan csökkenhet, különösen az idősebb egyéneknél, ami további protrombotikus változások kialakulásához vezethet [Sumukadas et al., 2009.].

A légköri nyomás emberi szervezetre gyakorolt lehetséges hatásait már több kutatócsoport is vizsgálta [Staskiewicz et al., 2010.]. 1940-ben, de Takats és munkatársai [de Takáts et al., 1940.] számoltak be arról, hogy vizsgálati periódusukban a tüdőembóliás esetek előfordulási gyakorisága magasabb volt a tavaszi hónapokban, illetve az olyan időszakokban, mikor alacsonyabb volt a légnyomás. Meral és munkatársai [Meral et al., 2005.] szintén a tüdőembóliás esetek tavaszi hónapokban való gyakoribb előfordulását állapították meg, mikor alacsonyabb volt az átlagos középnyomás. Ezekhez hasonlóan Staskiewicz és munkatársai [Staskiewicz et al., 2010.] súlyosabb tüdőembóliás esetekkel találkoztak, az olyan időszakokban, amiket alacsonyabb légnyomás jellemezett, azonban a vizsgálatuk során a tüdőembóliák előfordulásában nem találtak szignifikáns szezonális különbségeket. A tüdőembólia kialakulása és légnyomás kapcsolatának tisztázására végzett *ex vivo* kísérletek azt mutatták, hogy csökkentett nyomáson a humán vérlemezkék aggregációja fokozódik, illetve a trombin szintjének jelentős emelkedése is előfordulhat [Murayama et Kumaroo, 1986.].

Ezekkel a felmérésekkel ellentétesen a mi elemzésünkben az emelkedő légnyomással függött össze a tüdőembóliás halálesetek gyakoribb előfordulása. Nimako és munkatársai [Nimako et al., 2012.] megfigyelték az idiopátiás tüdőembóliás esetek szezonális eloszlását, mely összefüggést mutatott a csökkenő légnyomással és az emelkedő középhőmérséklettel.

## Kliniko-patológiai vizsgálatok és morfológiai elemzések

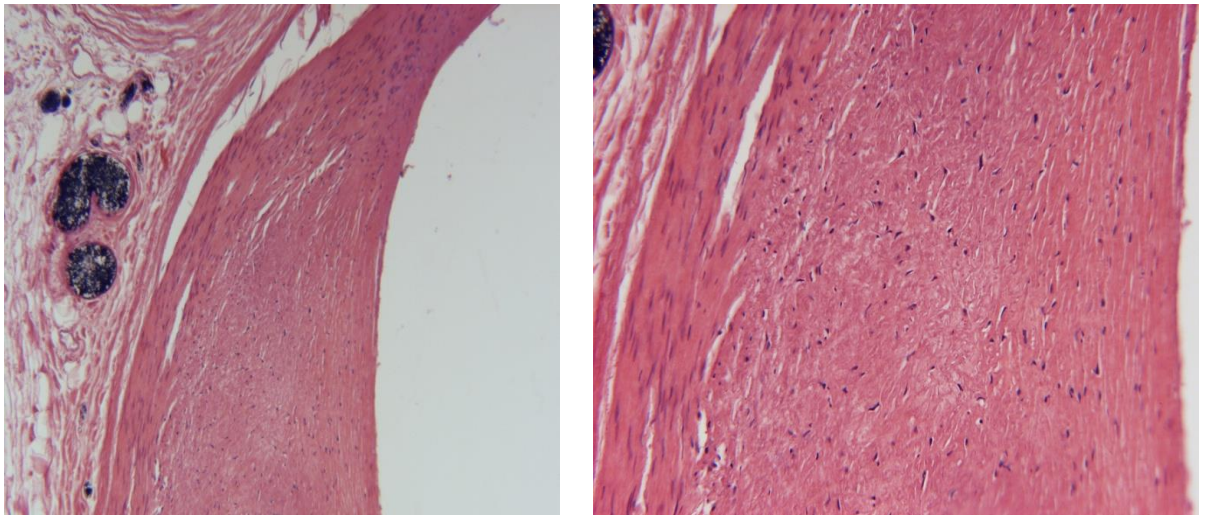
A kardiovaszkuláris megbetegedések patomorfológiai vizsgálata az elmúlt évtizedekben szerteágazó és komplex formájú módszerek kialakítását eredményezte, amelyben szerepe van a klasszikus technikáknak, a makroszkópos és mikroszkópos vizsgálatoknak, az immunhisztokémiai elemzéseknek, továbbá más módszereknek, mint pl. a post mortem képalkotó vizsgálatoknak és korróziós technikáknak, melyek hatékonyan hozzájárulnak az elváltozások és kórfolyamatok mélyebb megértéséhez és a korrekt diagnózis meghatározásához. A klinikai elváltozások és tünetek egyrészt meghatározhatják a morfológiai elemzések irányát, ugyanakkor a post mortem vagy klinikai patológiai elemzések egyre hathatósabb támogatást nyújtanak nemcsak a diagnosztikában, hanem a terápiás lehetőségek és az egyénre szabott terápiák felépítésében is. A morfológusok által alkalmazott molekulár genetikai vizsgálatok eredményei, vagy az anatómiai elemzések a megbetegedések prognózisát segítik feltárni, vagy akár a prevenció stratégiai kidolgozásában is szerepet játszhatnak. Különösen nagy jelentősége van ezeknek a vizsgálatoknak az ateroszklerózis, iszkémiás szívbetegség, akut koronária szindróma, kardiomiopatiák, tromboembóliás szövődmények kialakulása, aneurizma ruptúra, billentyűbetegségek vizsgálata esetében. A morfológiai vizsgálatok együttes alkalmazása vagy kombinálása értékes és újszerű információkat adhat az anatómusok, a patológusok és az igazságügyi orvosszakértők számára is.

### *Ateroszklerózis*

Az ateroszklerózis az arterioszklerózis egyik formája, melyre a közepes és nagyméretű verőerek elkeményedése jellemző (17. ábra). Klinikailag ez a leggyakoribb és legfontosabb típus, mivel a szív- és érrendszeri betegségek nagy hányadának kialakulásában van szerepe. Kialakulásának magyarázatára többféle elméletet is kidolgoztak, napjainkban a *sérülésre adott válaszreakció* hipotézis az egyik legelfogadottabb. Kockázati tényezői között a már korábban leírt klasszikus (hipertónia, diabétesz, hiperkoleszterinémia) és életmód miatti (dohányzás, elhízás, alkohol) kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepelnek.



Az emelkedett vérszírok, különösen a koleszterin, szintén károsító hatással bírnak, mivel növelik az endotél sejtekben a reaktív oxigén gyökök (ROS) szintjét, melyeknek egyik hatása, hogy gyorsítják az értágító hatású nitrogén-monoxid lebomlását, ezzel csökkentve az ér rugalmasságát, fokozva a lokális nyírófeszültséget. Hiperlipidémiában a koleszterint szállító LDL lipoproteinek lépnek ki a vérből az intimába depositumokat létrehozva. Makrofágokat vonzzanak a helyszínre, majd az ezek, vagy az endotél sejtek által termelt ROS-ok hatására oxidálódnak, oxLDL keletkezik. Az oxidált LDL, amellel hogy citotoxikus az endotél és simaizom sejtekre, stimulálja az endotél és a makrofágok növekedési faktor-, citokin- és kemokin felszabadítását, amelyek serkentik a további monociták bevándorlását. Ezen kívül a makrofágok úgynevezett scavenger receptorokat expresszálnak, melyekkel az oxLDL felvételére képesek, így ún. „habos sejtekké” alakulnak. Ezek a lipidekkel teli habos sejtek úgynevezett zsíros csíkot alkotnak, mely még hemodinamikai zavart nem okoz, mivel az ér falából nem domborodik elő [Lamon et Hajjar, 2008.; Sima et al., 2009.; Sadowski et al., 2014.].



17. ábra – Koronaria szklerózis - Elvékonyodott média, megvastagodott intima a koszorúverőérben. Globuláris kalcium depositok az intimában.

A károsodott funkciójú endotél sejtek adhéziós molekulákat, például vaszkuláris adhéziós molekula 1-et (VCAM 1) expresszálnak, melyek segítik a monociták és a T limfociták intimába vándorlását. A makrofág aktiváció további citokin- és kemokin termeléssel jár, ami fokozza a limfocita adhéziót, valamint más mononucleáris gyulladásosejteket is a helyszínre vonz. A bevándorolt T limfociták a makrofágokkal kölcsönhatásba lépve krónikus gyulladásose állapotot hoznak létre, gyulladásose

citokineket termelnek, ezzel aktiválva a többi jelenlévő sejtípust. Ebben az állapotban a T limfociták mellett az érfal sejtjei is növekedési faktorokat bocsájtanak ki, melyek a simaizomsejtek proliferációját és az extracelluláris mátrix (ECM) szintézisét váltják ki. Ezek hatására a zsíros csík érett aterómává alakul. Az intimális simaizom sejtek keringő prekursor sejtekből származnak, és képesek kollagént (ECM egyik fő alkotója) szintetizálni, ami stabilizálja az ateroszklerotikus plakkot, mely már bedomborodik az ér lumenébe. A jelen lévő aktivált gyulladásozó sejtek a simaizomsejtek apoptózisát és az extracelluláris mátrix lebomlását indukálják, ami instabillá teszi az elváltozást. A simaizomsejtek által termelt kollagénból és proteoglikánokból álló fibrotikus sapka képződik a plakk tetején, a habos sejtek és lipidben gazdag sejtörmelék a plakk belsejében képez lipid magot, mely idővel elmeszesedhet.

#### *Iszkémiás szívbetegség - Akut koronária szindróma*

Iszkémiás szívbetegség esetén háttérben állhatnak extrakardiális okok, mint a zavart légcsere előrehaladott tüdőbetegségben, csökkent légköri oxigén nyomás vagy a vér csökkent oxigénszállító kapacitása (vérszegénység, szén-monoxid mérgezés) miatt. A szív megnövekedett oxigén igénye, fokozódott terhelés miatt (testmozgás, magas vérnyomás) szintén iszkémiához vezethet. A vérellátás és oxigén igény egyensúlyának felborulásához a legtöbb esetben az ateroszklerózis miatt beszűkült koronáriák csökkent perfúziója vezet. Az érszűkület mértékétől és a perfúzió csökkenésétől függően a koszorúér betegség többféle klinikai képből jelenhet meg [Zimmerli et al., 2014.]. A klinikai gyakorlatban a szívizom akut iszkémiája által elő idézett jellegzetes klinikai tünetekkel és egyéb elváltozásokkal (EKG, laboratóriumi paraméterek) járó állapotot akut koronária szindróma (ACS) néven jelölik. Az ACS felosztható két nagy csoportra az EKG képen látható ST-eleváció megléte, illetve hiánya alapján ST-elevációs miokardiális infarktusra és non-ST-elevációs akut koronária szindrómára, mely alcsoportjai az instabil angina és a non-ST-elevációs miokardiális infarktus.

Post mortem vizsgálat során, a halál okának megállapításánál figyelembe kell venni, hogy a 12 óránál fiatalabb infarktus szabad szemmel általában még nem ismerhető fel. Minél hosszabb a túlélés, az infarcterálódott terület annál jobban elhatárolódik a még ép szövetétől. Előbb agyagsárga színű, felpuhult szövet jelzi az infarktus helyét, majd 10-14 nappal később ez fibrotikus heggé alakul. A folyamat magyarázata, hogy a hipoxia miatti szöveti nekrozis akut gyulladást okoz, melynek hatására makrofágok áramlanak a

területre, melyek eltakarítják a sejttörmelékeket. Az elhalt területet fokozatosan granulációs szövet tölti ki, melynek helyén kollagén heg képződik. Az iszkémiás szívbetegség a lassan kialakuló progresszív szívelégtelenség leggyakoribb oka, a krónikus fennállása esetén kialakuló kórképet iszkémiás kardiomiopátiának is nevezhetjük. Nem ritka azonban, hogy kialakulásához a megnövekedett szívtömeg miatti elégtelen vérrellátás vezet, évek óta fennálló magas vérnyomás betegség következtében, illetve kardiomiopátiáknál.

#### *Magas vérnyomás betegség- szívnagyobbodás*

A magas vérnyomás többségében (85-90%) idiopátiás, háttérében egyértelmű okot kimutatni nehéz, a perctérfogatot növelő, illetve a perifériás ellenállást fokozó tényezők, illetve ezek kölcsönhatásai a meghatározó tényezők. Az egyik lehetséges magyarázat a vese csökkent nátrium kiválasztása, mely maga után vonja az érpályában keringő folyadék mennyiség növekedését, emelkedik a perctérfogat, ebből kifolyólag a vérnyomás is. A keringő térfogat szabályozásának legfőbb koordinátora a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAA) rendszer, melynek rendellenes működése kimutatható a magas vérnyomásos betegekben. Genetikai vizsgálatok is igazolják, hogy egyes variánsok hordozása a RAA rendszeren elemeit kódoló géneken belül összefüggést mutatott a hipertónia előfordulásával [Katsuya et Morishita, 2013; Smith et al., 2015.]. A környezeti tényezők azonban legalább olyan fontos részei a magas vérnyomás kialakulásának, mint a veleszületett hajlam. A krónikus stressz, az elhízás és a nagy mennyiségű só fogyasztás mind olyan tényezők, melyek a genetikai predispozíció megléte nélkül is hipertóniához vezethetnek. Szekunder hipertónia háttérében egy meghatározott betegség áll, pl. a renoparenhimás hipertónia (glomerulonefritiszek, renális vaszkulitisz, vese artéria szűkület, stb.), endokrin hipertónia (akromegália, hipotireózis, hipertireózis, mineralokortikoid, glukokortikoid hipertóniák), különböző neurológiai kórképek (agytumor, megnövekedett koponyaűri nyomás, enkefalitisz) vagy a terhesség indukálta hipertónia.

#### *Szívbillentyű betegségek*

A szívbillentyűk betegségeinek előfordulása az életkorral növekszik. Kialakulhat szűkület (sztenózis), mikor a billentyűk nem nyílnak ki megfelelően, ezért a vér

átáramlás akadályozott, illetve elégtelenség, amikor a billentyűk nem zárnak megfelelően, ezért a vér retrográd is áramlik. A billentyű elégtelenség kimenetele függ a rendellenesség mértékétől, kialakulásának gyorsaságától és a kompenzatórikus mechanizmusoktól. A betegségek lehetnek veleszületett viciumok, de az esetek nagyobb hányadában szerzett eltérésekről van szó, leggyakoribb az aorta- és a mitrális billentyűk sztenóza. A szívbillentyűk fibrotikus és meszes átalakulása az ateroszklerózis valvuláris formájának is tekinthető. A szűkült kimenet elfolyási akadályt jelent, melynek következtében a bal kamrai nyomás jelentősen fokozódik. A nyomásterhelés következménye a koncentrikus szívizom hipertrofia, majd a kompenzáció kimerülése után pangásos szívelégtelenség alakulhat ki. A szűkülettel szemben az insuficiencia gyakrabban alakul ki hirtelen, aorta disszekció, mellkasi trauma, vagy szívbelhártya gyulladás következtében. A szívelégtelenséghez ez esetben az aortából visszafolyó vér volumen terhelése vezet, mely a bal kamra fokozatos dilatációját eredményezi.

A mitrális billentyű szűkület leggyakoribb oka a reumás láz volt, mely a szervezet kötőszöveinek nem gennyes gyulladása, általában *A-csoportú Streptococcus* törzsek fertőzésének a következménye. Az antibiotikum kezelések következtében a fejlett országokban, klasszikus formában igen ritkán jelenik meg, általában enyhe lefolyású. A bikuspidális billentyűk szűkülete akadályozza a vér bal pitvarból kamrába áramlását, ezért a pitvari nyomás megemelkedik, a vér pang, a pitvar kitágul. A tág pitvar hajlamosít pitvarfibrilláció kialakulására, mely növeli a fülcs trombózis kialakulásának valószínűségét, melyből embólusok szakadhatnak le. A hosszú ideje fennálló pitvari nyomásfokozódás a tüdő ereire is áttevődik, pulmonális hipertónia alakul ki, a tüdőben pang a vér, tüdőödéma alakul ki, romlik a gázcsere, a beteg fullad. Ha a mitrális billentyű nem zár rendesen, a bal kamra összehúzódásai során a vér regurgitál a pitvarba, melyet a pitvar tágulata mellett a kamra tágulata is kísér, mivel mindkét üreg volumenterhelése fokozódik. Hátterében a degeneratív elváltozások mellett állhat mitrális prolapszus, illetve a papilláris izmok szakadása (pl.: infarktus következtében), vagy diszfunkciója is.

A jobb szív fél billentyűinek eltérései ritkábbak, gyakran a bal szív fél billentyű eltéréseivel társultan fordulnak elő. A trikuspidális billentyű működésének elégtelensége esetén a jobbkamra összehúzódásával a vér nemcsak a tüdő felé, hanem visszafelé, a jobb pitvarba is áramlik. Megnő a jobb pitvarban a nyomás, melynek

következtében az megnagyobbodik. A betegség leggyakoribb oka a pulmonális hipertónia, a bal szívfél betegsége, de okozhatja reumás láz, a szívbelhártya gyulladása, vagy sérülések (tompá mellkasi trauma) is. Az infektív endokarditisz kialakulására hajlamosítanak a már meglévő billentyű rendellenességek, illetve a különböző artériás katéterek, műbillentyűk, melyek felületet biztosítanak a különböző mikrobiális ágensek, kórokozók kitapadásának. Intravénás kábítószer használóknál gyakran alakul ki infektív endokarditisz, ilyen esetekben a tricuspídális billentyűkön alakulnak ki fertőzőes vegetációk [Axelsson et al., 2015.]. Akut lefolyás esetén magas lázzal kísért súlyos szeptikus állapotot alakul ki, mely billentyűcsere és antibiotikus kezelés mellett is sok esetben halállal végződik. A billentyűk károsításán kívül a felrakódásokból leszakadó embólusok szeptikus infarktust okozhatnak, melynek helyén tályogok alakulhatnak ki.

### *Aneurizmák*

Valódi az aneurizma, amennyiben az összes érfal réteget tartalmazza (intima, média, adventicia), vagy a szív meggyengült falát érinti a tágulat. Amennyiben a fal berepedése kapcsán (érműtét, trauma, stb. következtében) a kiszivárgó vér előemeli a környező szövet rétegeit, melyek az eret burkolják, úgynevezett álaneurizma képződik. Többségükben ateroszklerotikus erekben jönnek létre másodlagosan, a plakkok miatt meggyengült falszerkezet a vér nyomásának engedve kiboltosul. Hátterében veleszületett kötőszöveti betegségek (Marfan szindróma), fertőzések (infektív endokarditisz, szifilisz), vagy autoimmun vaszkulitiszek (poliarteritisz nodóza) állhatnak. A hasi aorta aneurizmája a leggyakrabban megjelenő ateroszklerotikus aneurizma típus. Disszekció esetében az érfal lap szerint megreped, és a rétegek közé vér áramlik. Leggyakrabban az aortán alakul ki, hátterében veleszületett kötőszöveti betegségek állhatnak, de gyakrabban hipertónia hosszan tartó fennállása miatt alakul ki. Az intima berepedésének pontos oka nem ismert, az érintett területen szövettanilag médiadegeneráció mutatható ki.

### *Kardiomiopátiák*

A kardiomiopátiák a szívizom elsődleges betegségeinek tekinthetők, és lehetnek primerek, mikor a betegség túlnyomó részt a szívre korlátozódik, és szekundner kardiomiopátiák, mikor a betegség szisztémás, több szerv érintettsége mellett a szív is beteg. Klinikai és funkcionális szempontok alapján három klasszikus csoport

különíthető el: a dilatatív, a hipertrófiás és a restriktív kardiomiopátia. Hátterükben genetikai rendellenességek [Towbin JA, 2014], gyulladásos és immunológiai betegségek, szisztémás metabolikus szindrómák és izomdisztrófiák állhatnak.

A dilatatív kardiomiopátiát (DCM) a szív fokozatos dilatációja és a kontraktilitás elégtelensége jellemzi. Genetikai eltérés állhat a hátterében, kialakulhat krónikus alkoholizmus, szívizomgyulladás után, illetve terhességhez társultan is. A szív megnagyobbodott, petyhüdt, minden ürege kitágult. A tágult üregekben gyakran alakulnak ki fali trombusok, melyekből embólusok szakadhatnak le, a szájadékok tágulata billentyű elégtelenségekhez vezet. A hipertrófiás kardiomiopátiában (HCM) a bal kamra falak megvastagodása dominál, az üreg beszűkül, a diasztolés telődés csökken. A szív megjelenése a dilatatív formában látott kép ellentettje, a fal masszív megvastagodása mellett hiperkontraktilitás és primer diasztolés funkciózavar jellemzi [van der Wall, 2014.]. Mikroszkóposan a hipertrófiás, szabálytalan lefutású izomrostok mellett gyakran látható fibrózis. A kórképben szinte mindig kimutathatók az izomsejtek szarkomer fehérjéit kódoló gének mutációi, de a pontos folyamat a klinikai kép kialakulásáig még nem teljesen tisztázott. A kamrafal rugalmatlanná válásával jellemezhető a restriktív kardiomiopátia, melyben a kamra fala nem tágul ki megfelelően, így a diasztolés telődés csökken. A csoportba tartozó entitás még az aritmogén jobb kamrai diszplázia is, mely a jobb szívfelet érintő ritka kardiomiopátia. A jobb kamra fal jelentősen elvékonyodik, aneurizmaszerűen kitágulhat, izomzatának egy részét zsírszövet, kisebb mértékben kötőszövet foglalja el. Hátterében több gén mutációja is felmerült, familiáris halmozódásánál autoszómális domináns és recesszív öröklődésű esetek is előfordulnak, gyakran szindrómák részjelenségeként.

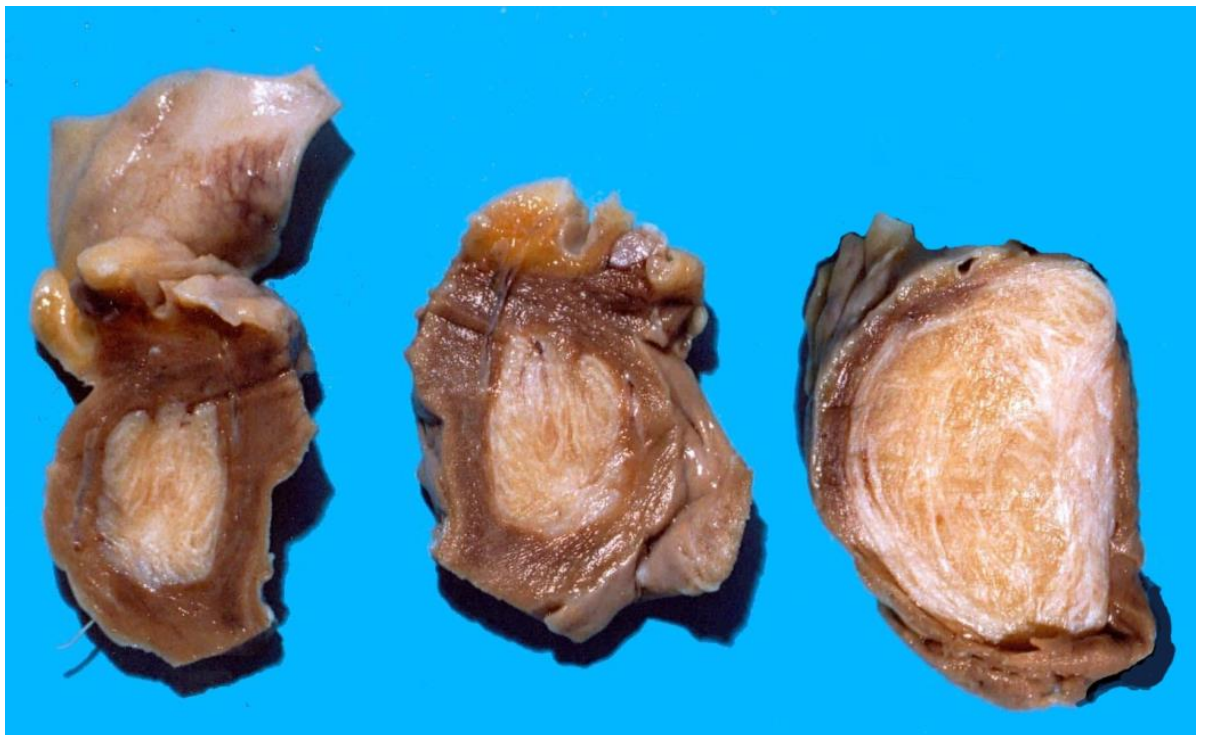
### *Mélyvénás trombózis*

A vénák vérrögös elzáródásai legtöbb esetben az alsó végtagok mélyen fekvő vénáiban fordulnak elő, de kialakulhat trombózis a kismedencei vénás fonatban vagy a koponya vénás szinuszaiban is. A láb mélyvénás trombózisának ismert rizikófaktorai az elhízás, az immobilizáció, vagy hosszantartó ágynyugalom, a műtét utáni állapot, a terhesség [Drife, 2015.], a pangásos szívelégtelenség, fokozott alvadással járó betegségek és a tumorok. Legsúlyosabb szövődményként az egész trombus, vagy annak darabjai leszakadva a tüdőbe juthatnak, ott okozva elzáródásokat, nem ritkán fatális kimenetelű tüdőembóliát.

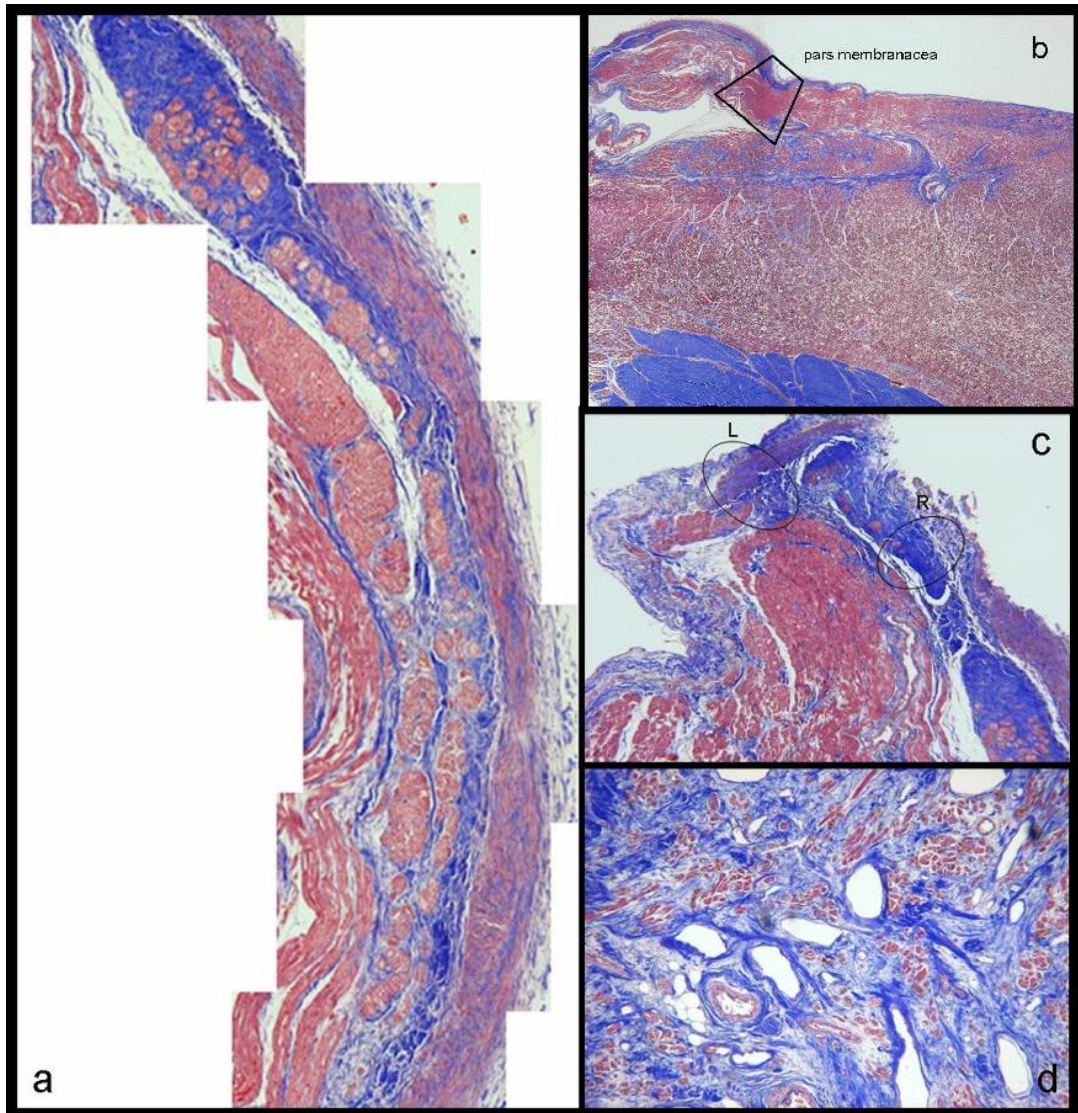
### *Szívizom fibróma*

Hirtelen halál oka lehet a szívizomzat valamely olyan kóros folyamata, mely érinti az ingervezető rendszert, és szívritmuszavar következtében halálos kimenetel alakul ki, mint pl. esetünkben, *szívizom fibróma* miatt (18. ábra).

*Hivatkozott saját irodalom: Kristóf I, Törő K, Kardos M, Czirják I, Dunay Gy, Nemeskéri Á. Sudden death due to infiltration of left bundle branches by interventricular septal cardiac fibroma. J Forensic Sci. 2012 Nov;57(6):1669-74*



20. ábra – Szívizom fibróma a szeptumban



18. ábra – (a) Hat mikrofotóból készült montázs. A jobb Tawara-szár szubendokardiális lefutása követhető az apex cordis irányában. A Purkinje rostokat finim kollagénrostok sűrű szövédéke izolálja (Trikróm festés, obj 4x). (b) Négy mikrofotóból készült montázs. A tumor massa és a pars membranacea septi interventricularis (fekete körvonal) topográfiai viszonya figyelhető meg (Trikróm festés, obj 4x). (c) His-köteg oszlása jobb és bal Tawara száakra (Trikróm festés, obj 4x). (d) Gazdagon vaszkularizált régió a septum interventriculare pars muscularis-a felett, az erek között a bal Tawara-szár elágazó kötegei láthatóak (Trikróm festés, obj 10x).

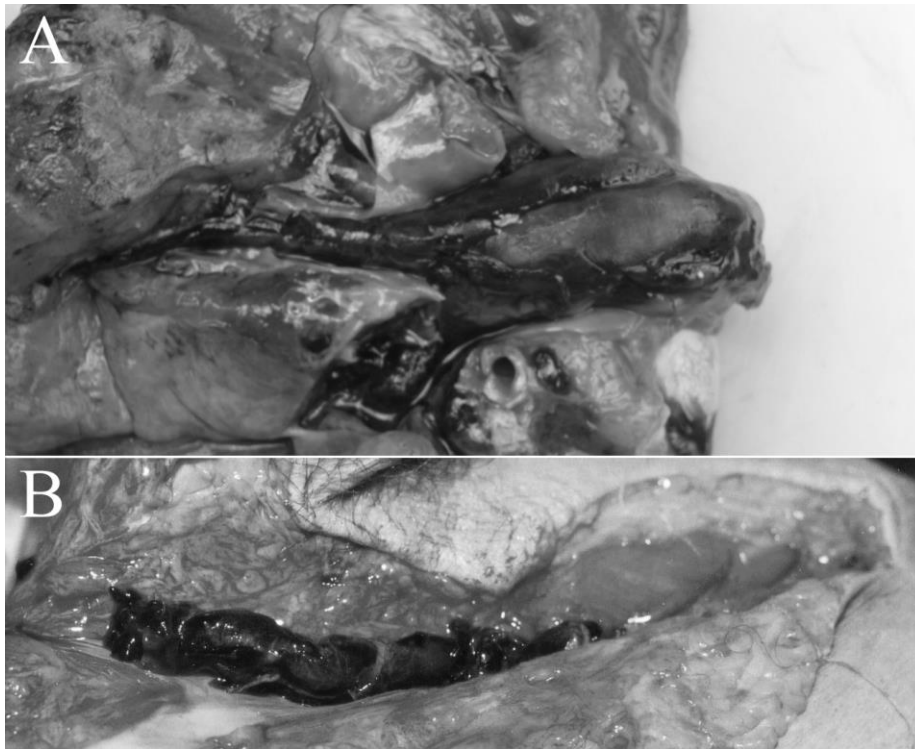


### *Tüdőembólia*

Tüdőembólia során a tüdő artériáinak vérrögös elzáródása következik be, ahol a vérrögök legtöbbször az alsó végtag mély vénáinak (v. poplitea és v. iliaca) trombusaiból származnak (19. ábra). Az elzáródás következtében az artériás nyomás megemelkedik, fokozódik az érben a vazospasmus, az elzáródás mögötti terület pedig iszkémiássá válik, az alveolusok összeesnek. A betegség kimenetele függ az elzáródás nagyságától, valamint az érintett személy kardiorespiratórikus állapotától. Kisebb elzáródások esetén, megfelelő bronhiális keringés és ventiláció mellett a kórkép akár néma is maradhat. A nagyobb kaliberű tüdőartériák elzáródása során a megnövekedett pulmonális nyomás mellett a perctérfogat lecsökken, a jobb szív fél terhelése fokozódik, ami akár akut jobb szív fél elégtelenséghez is vezethet. Amennyiben a trombus a tüdőartériák fő ágáiban, esetleg a bifurkációban akad el (lovagló embólia) a hirtelen kialakuló nagymértékű hipoxia és jobb szív fél terhelés hirtelen halált okozhat.. Iszkémiás nekrozis a tüdőben általában már meglévő keringési-, vagy tüdőbetegségek talaján alakul ki, amikor a bronhiális keringés gyengült, vagy az érintett terület hipoventillált. A tüdőinfarktus jellegzetesen ék alakú, csúcsa a hilus felé, bázisa a pleurális felszín felé helyezkedik el, az infarktus feletti pleurán fibrines gyulladás alakul ki. [Mohammed et al., 2014.].

### *Szívritmuszavarok*

A szív, habár központi idegrendszeri szabályozás alatt áll, saját ingerképző- és ingervezető rendszerrel rendelkezik, mely a működéséért felelős. Az ingerületképzésre alkalmas szövet, részei a szinusz csomó, atrioventrikuláris csomó, His-köteg, Tawaraszárak és Purkinje rostok. A szívritmuszavar, más néven aritmia, a szabályos szívösszehúzódásoknak a megváltozott ütemét jelenti. Okozhatja a rendellenes ingerképzés, vagy az ingerületvezetés teljes, vagy részleges zavara. Az aritmia frekvenciáját figyelembe véve a 100 ütés/perc feletti ritmusokat tahikardiának, a 60 ütés/perc alattiakat bradikardiának nevezzük. Az ingerület kiindulási helye szerint feloszthatók nomotop (szinusz csomóból induló) és heterotop (szinusz csomón kívül induló) ingerképzésre, az ektópiás góc elhelyezkedése alapján az aritmia lehet szupraventrikuláris és ventrikuláris.



19. ábra – A) Tüdőembólia, B) Trombus a v. femoralisban

### ***Post mortem vizsgálatok***

*Hivatkozott saját irodalom: Nemeskéri Á, Matlakovics B, Dudás I, Molnár B, Bartykowski A, Kiss M, Törő K, Karlinger K. Combination of post mortem coronary angiography, corrosion cast method and multi-slice computed tomography (MSCT) for diagnostic improvement in pathology and forensics. Interventional Medicine and Applied Science, 2009;1(1):20-34.*

A kardiovaszkuláris megbetegedések vizsgálatakor a klasszikus boncolás a leggyakoribb a post mortem elváltozások elemzésében mind a patológusok, mind az igazságügyi orvosszakértők körében. Boncolás során nem nyerhető megbízható adat a 2 mm-nél kisebb átmérőjű erekről, a koronária kollaterális rendszerről, holott ezen anatómiai struktúrákra vonatkozó adatok a koronária megbetegedésekben igen nagy jelentőségűek. Nemcsak a diagnosztika és a klinikai vizsgálatok során vált kiemelkedő jelentőségűvé a CT vizsgálatok elvégzése, hanem az igazságügyi orvostani gyakorlatban is egyre nélkülözhetetlenebbé válik [Michaud et al., 2012.; Ross et al.,

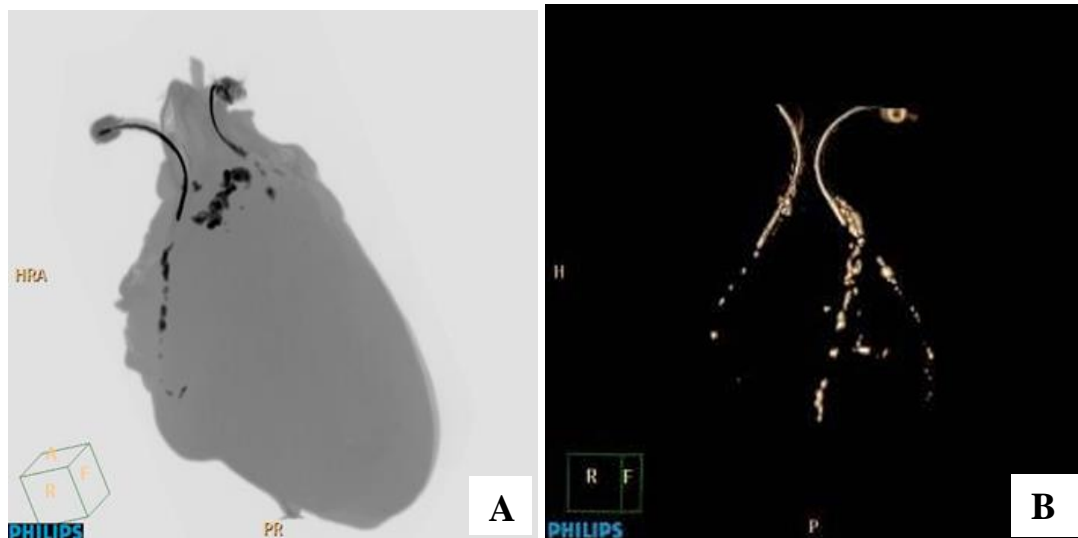
2012.; Nakamura et al., 2008.; Cademartiri et al., 2007.]. Az MSCT (Multi-slice computed tomography) egyre nagyobb arányban kerül alkalmazásra a post mortem elemzésekben [Inokuchi et al., 2013.; Poulsen et Simonsen, 2007.; Jackowski et al., 2005.; Michaud et al., 2014.; Rah et al., 2001.; Sogawa et al., 2014.]. További hagyományos morfológiai vizsgálatoknak tekinthetők a következők: hisztológia, immunocitokémia, elektron mikroszkópia, mikrobiológiai vizsgálat és toxikológiai teszt.

Vizsgálataink során kombináltuk a korróziós technikát a post mortem CT vizsgálatokkal abból a célból, hogy vizualizáljuk a 2 mm-nél kisebb átmérőjű koronária ágakat, és az ateroszklerotikus plakk és a koronária szűkület megítélhető legyen. A vizsgálatokat 80 human szív feldolgozása során végeztük (Etikai engedély száma: N° 42/2005). Az átlagéletkor 55,74 év volt (5-94 év).



20. ábra – A szívkészítmény post mortem CT vizsgálatra történő előkészítése

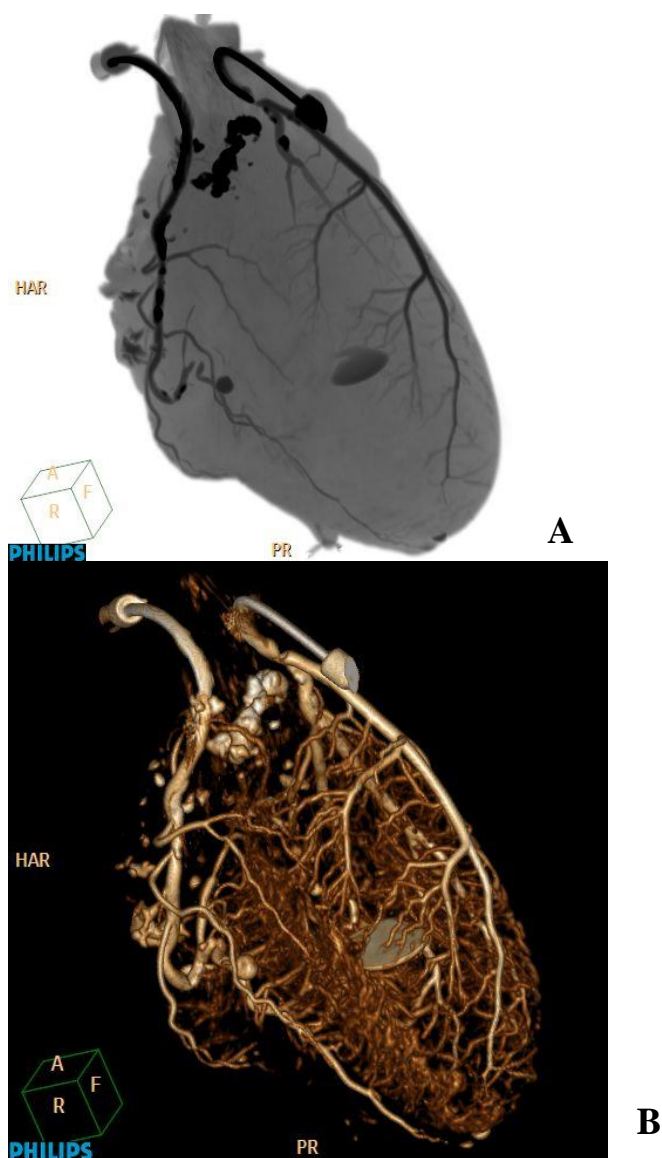
A szerveket előkészítettük (Matlakovics B. módszere) CT vizsgálathoz (20. ábra). A natív CT vizsgálat célja a kalcifikált plakkok azonosítása volt. A CT vizsgálatot 16-slice MSCT scanner (Philips Brilliance 16; Philips Medical Systems készülékkel végeztük (120kV; 500mAs; collimation: 16x0.75mm).



21. ábra – A natív szívkészítmény post mortem MSCT ábrázolása: A) MIP rekonstrukció, B) Kalcifikált ateroszklerotikus plakkok a jobb és bal koronária ágakban (Volume rendering reconstruction)

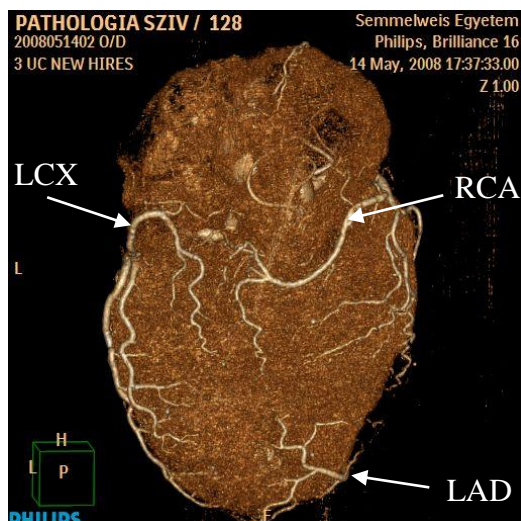
Az MSCT vizsgálat elvégzését követően a koronária erekbe olajos kontrasztanyagot injektáltunk (Lipiodol Ultra Fluid - ethyl esters of iodized fatty acids of poppy seed oil, 480 mg of iodine per ml; Guerbet, 16-24 rue Jean Chaptal, 93600 Aulnay-sous-Bois, FRANCE), és CT angiográfias felvételek készültek.

A kontrasztanyag eltávolítása után CT-denzitás kódolt gyantakeverék feltöltés következett, majd újra koronaria angiográfia történt (21. ábra), melynek során az angiográfiai analízishez a Philips Advanced Vascular Analysis Software került alkalmazásra.



22. ábra - Post mortem koronária MSCT angiográfia (Lipiodol Ultra Fluid). A) MIP rekonstrukció. B) Volume rendering reconstruction: Fehér szín - kalcifikált plakkok; Sárga szín – kontraszt anyag a koronária ágakban.

A vizsgálatok folyamatában a következőkben a szívkészítmény gyantakeverékkel történő feltöltését végeztük, a szív tömegétől függően 70-80 ml szín- és CT denzitás kódolt kevert gyantakeverékkel (piros pigment 5% és Mediresin R1) kontrollált nyomás mellett, majd a szintetikus gyantakeverékkel feltöltött koronária rendszer kipreparálása történt (Kiss M. által kifejlesztett korróziós módszer). A módszer alkalmas a szív koronária rendszer vizualizálására és a kapilláris ággy láthatóvá tételére. A gyantakeverékkel feltöltött koronária rendszer vizualizációjára ismételt CT vizsgálat (Philips Brilliance Workspace; Philips Medical Systems) történt (22., 23. ábra).

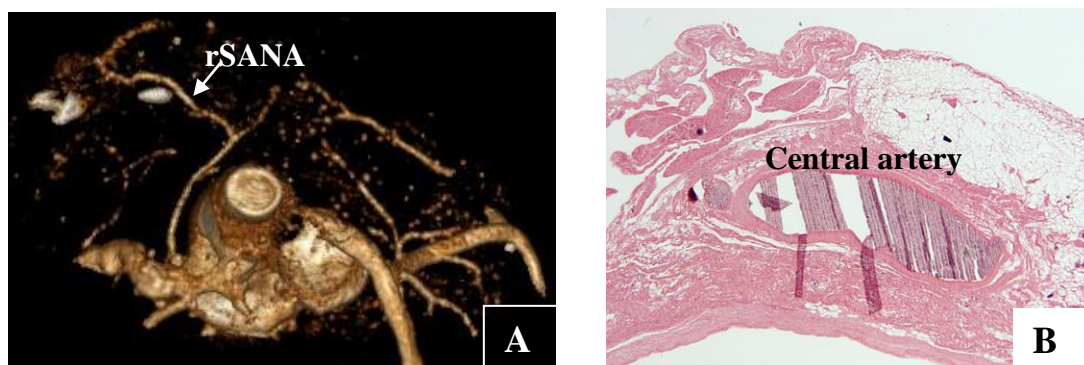


23. ábra - MSCT vizsgálat (volume rendering reconstruction) a koronária rendszer szintetikus, meghatározott CT denzitású gyantakeveréssel történő feltöltését követően - poszterior nézet

A gyantakeverék injektálás után a készítmény 4% formaldehydben való rögzítését követően anatómiai preparálás következett, az epicardialis erek falának eltávolítása után a szegmentálisan eltérő színű koronária erek jól vizsgálhatóak (24. ábra). Ezt követően a készítmény MSCT vizsgálata és kórszövetteni feldolgozása történt (25. ábra).

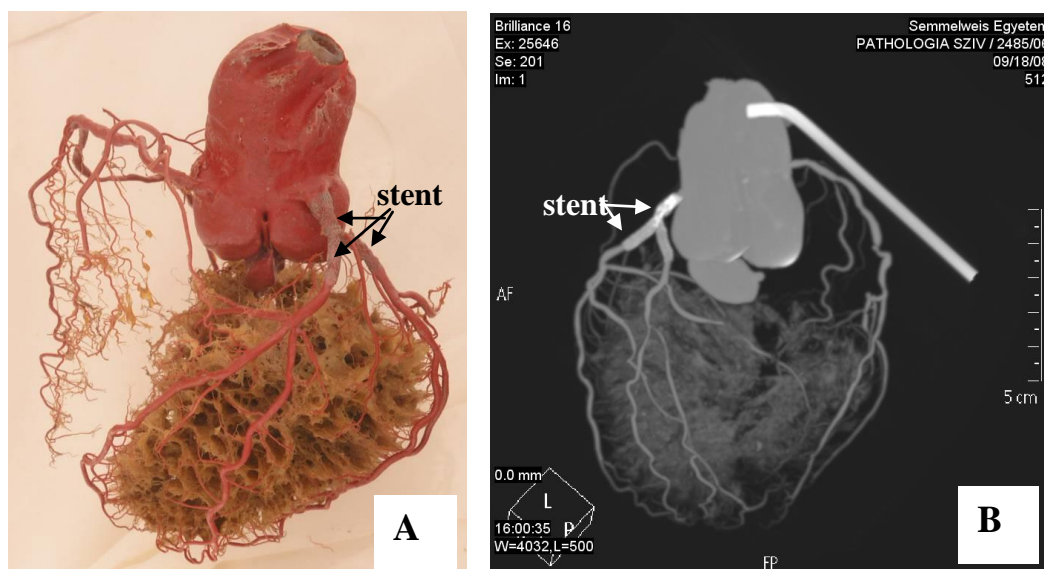


24. ábra – Műgyanta keverék injektálása és preparálása után látható a készítmény. A jobb és bal koronária ágak proximális és distális szegmenseibe különböző színű anyagot töltve (LM, LCX: kék, LAD: rózsaszín, RCA: zöld, MA: vörös)



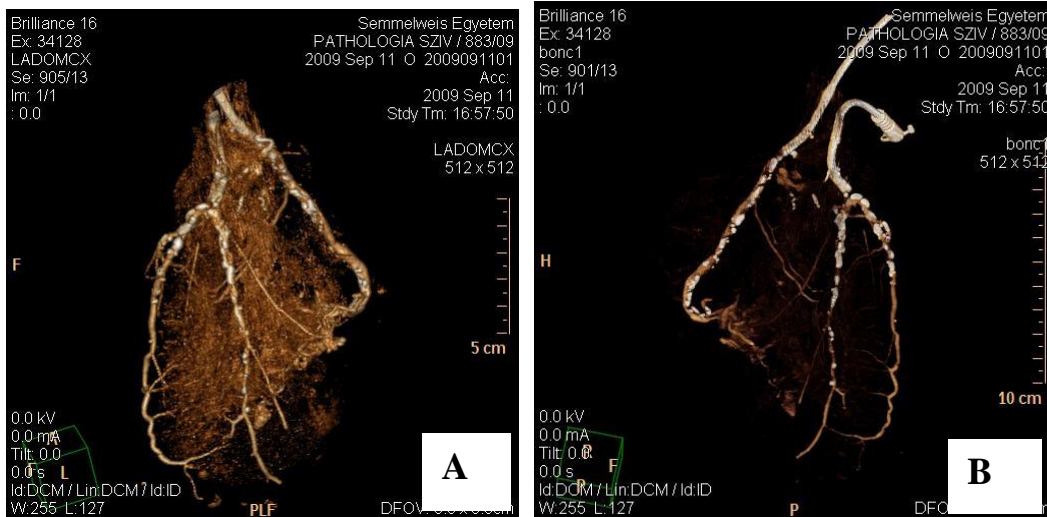
25. ábra – A) A korróziós készítmény MSCT vizsgálata (Volume Rendered Image);  
B) A szinuatális csomó régiója (HE festés – a műgyanta keverék kitölti a szinuatális csomóban futó arteria centrális lumenét)

A korróziós készítmény preparálása során az erek fala eltávolításra került, melynek kapcsán a koronária érbe (LMCA, LAD, LCX) ültetett stent az érötvény felszínén láthatóvá válik (26. ábra), a készítmény CT vizsgálatakor a stentelt érszakasz jól vizsgálható (MIP, MPR and Volume Rendering).



26. ábra - A. Stentelt koronária rendszer korróziós készítménye. Anterior nézet. B. MSCT a korróziós készítményről. Posterior nézet. „Y” stent az a. coronaria sinistra eredő szakaszán, valamint az a. interventricularis és az a. circumflexa kezdeti szakaszain látható.

A post mortem angiográfia során vizes (Peritrast, Gastrographin) és olajos kontrasztanyag került alkalmazásra, melynek során a kalcifikált koronária plakkok, a koronária szűkületek és a kisebb koronária ágak (átmérő  $\geq 0.4\text{mm}$ ) is vizualizálhatóvá váltak a kontrasztanyag választott CT denzitásának függvényében (27. ábra).



27. ábra - Post mortem koronária MSCT angiográfia (Lipiodol Ultra Fluid. Volume rendering reconstruction). A. Bal anterior nézet (LAO), B. Jobb anterior nézet (RAO).

### A korróziós koronária készítmények kapcsán vizsgált patomorfológiai elváltozások:

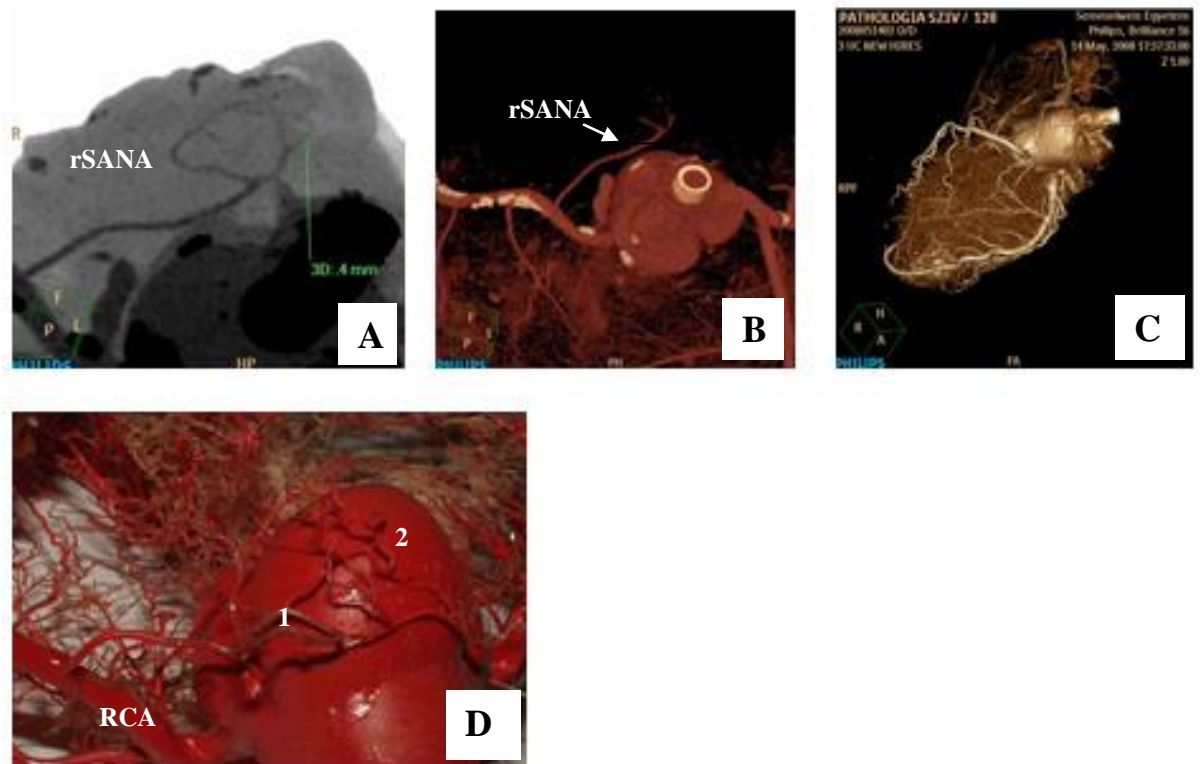
1. A kisebb átmérőjű koronária ágak vizsgálata, melyek különleges klinikai jelentőséggel bírnak, mint pl. a szinatriális és atrioventrikuláris nodális artériák (SNA, AVNA), melyek igen kicsi kaliberűek (0.5-1.0mm), és a hagyományos patológiai vagy igazságügyi post mortem elemzések során nem vizsgálhatóak (28. ábra - A, B, C, D).
2. Koronária anasztomózisok vizsgálata, melynek során különböző színű műgyanta keverék került injektálásra a jobb és bal koronária rendszerbe, és a köztük lévő kollaterálisok kevert színűvé váltak (29. ábra).
3. Ateroszklerotikus plakkok és sztenózisok a koronária ágakban - post mortem MDCT angiográfias vizsgálata (30. ábra) segítséget ad a kalcifikált és nem kalcifikált plakkok elemzésében.



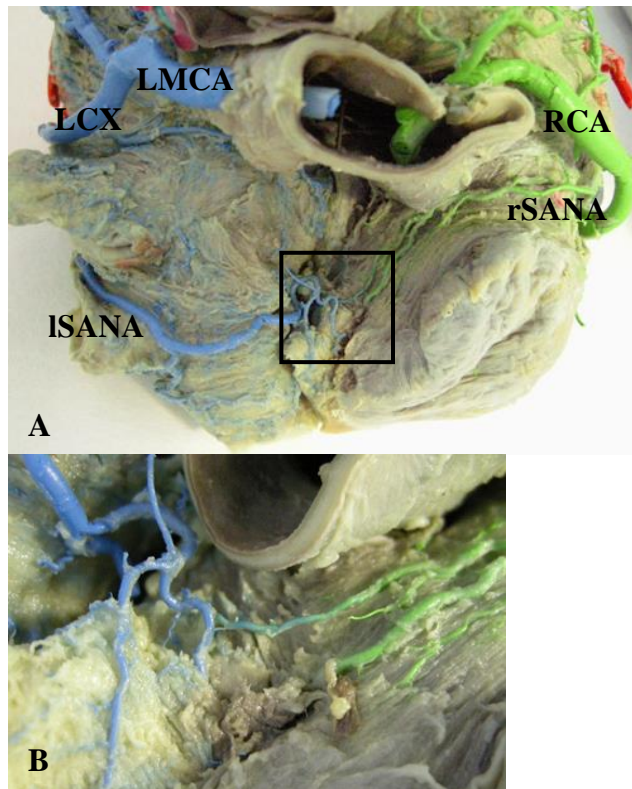
4. A kalcifikált ateroszklerotikus plakkok kvantitatív elemzése Philips Advanced Vessel Analysis - AVA software segítségével végeztük (31. ábra). A koronária erek szűkületének vizualizációja 3D rekonstrukcióban egyértelmű, pontos adatokat nyújt az erek szűkületeiről.

5. Koronária intervenció utáni post mortem vizsgálat - koronária bypass műtét (coronary artery bypass graft operation - CABG) komplikációjának értékelése (32. ábra), sztent implantáció (coronary artery stent implantation - CASI) szövödményeinek és/vagy sikerességének elemzése válik lehetővé nagyobb pontossággal, mint hagyományos patológiai boncolás során (33. és 34. ábra).

6. Inter- és intrakoronária anasztomózisok feltérképezése (35. és 36. ábra).

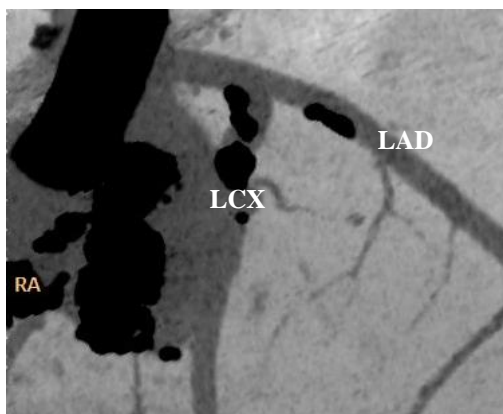


28. ábra – A, B. MSCT scan (MIP) rezin injektálást követően. C. CT scan – a LAD első szeptális ága látja el az AV csomót. D. Kugel artéria (arteria anastomotica auricularis magna) 1- Kugel artéria; 2 - Nem-koronáriás aorta sinus; (RCA – right coronary artery; rSANA – right sinuatrial nodal artery)

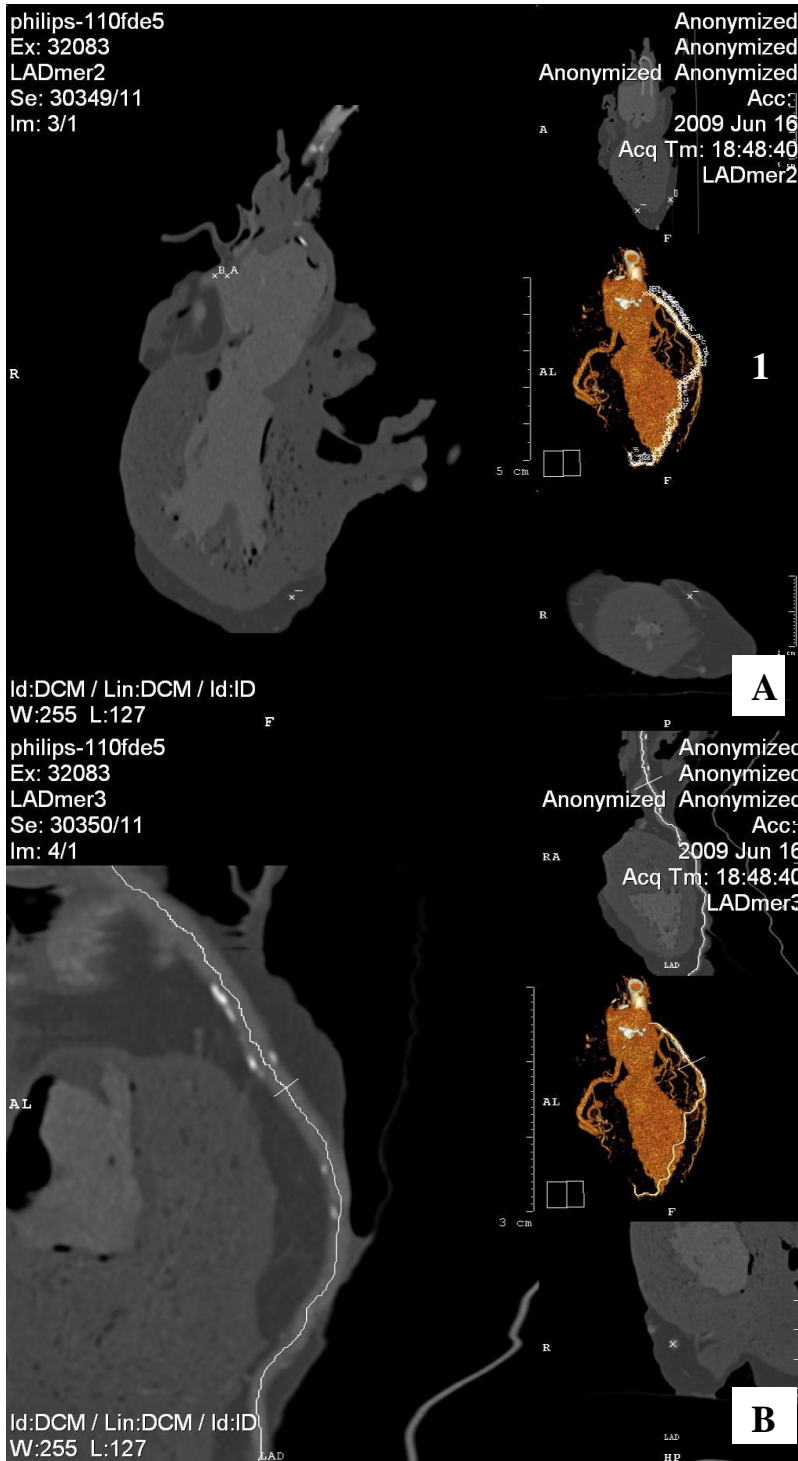


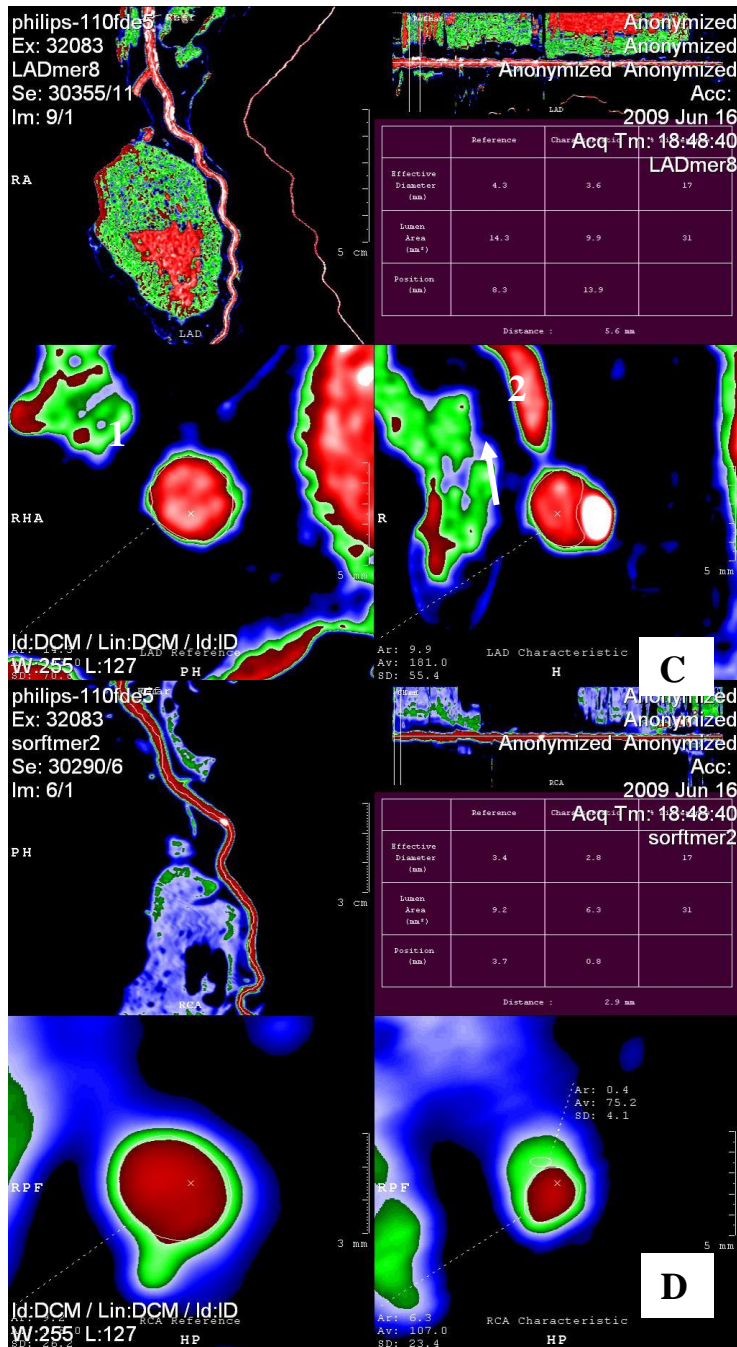
29. ábra - Epikardiális interkoronária anasztomózis az interatriális szeptum hátulsó alsó harmadában.

A: Superior nézet (bal és jobb pitvar). B: A nagyított ábrán a kék (a. coronaria sinistra) és zöld gyanta (a. coronaria dextra) kékes-zöld árnyalatúvá válása jelzi a koronária ágak közötti anasztomózist (LMCA – left main coronary artery; LCX – left circumflex; rSANA – right sinuatrial artery; ISANA – left sinuatrial artery)

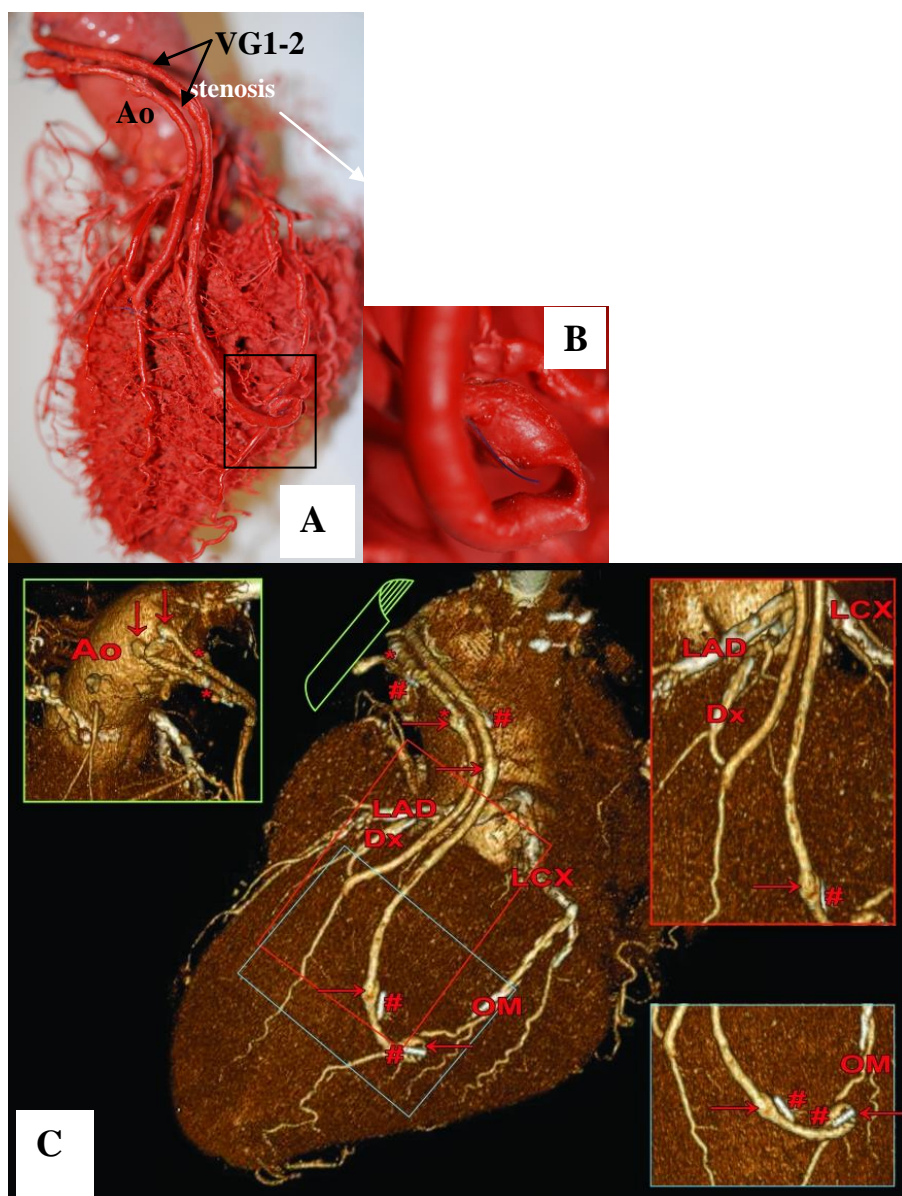


30. ábra - MSCT vizsgálat – műgyanta keverékkel injektált szív. Bal anterior nézet (LAO), MIP 3D rekonstrukció. Kalcifikált plakkok a koronária artériákban (LCX and LAD. LCX – left circumflex; LAD – left anterior descending)





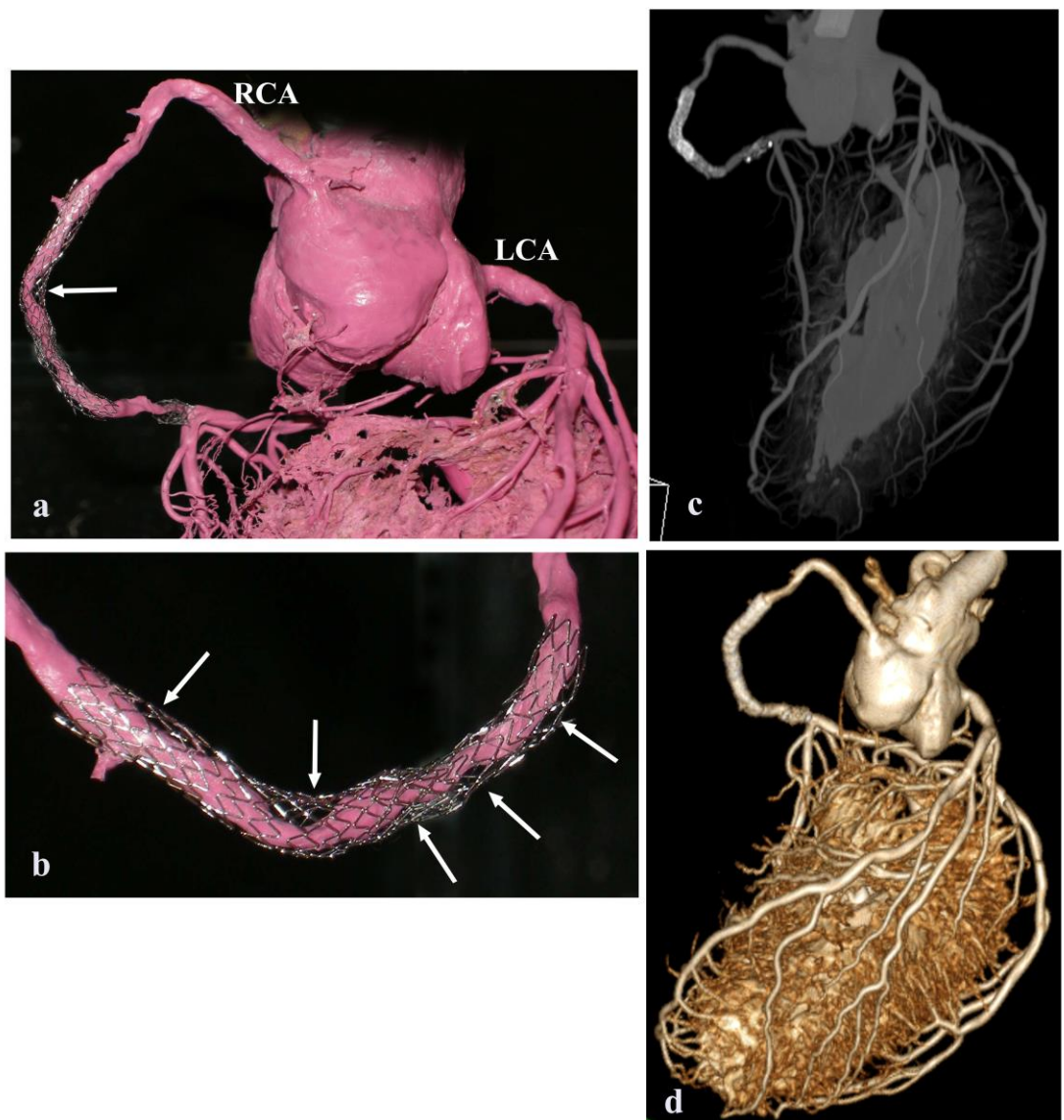
31. ábra – Az ateroszklerotikus koronária plakkok CT vizsgálata A. Az a. interventricularis anterior középső harmada. B. Panoramic LAD (1) MPR (Multiplanar Reconstruction) (fehér nyíl), 3D volume rendering reconstruction, (2) keresztmetszeti ábra (3). C. Kalcifikált plakk értékelése. Referencia (1) és a keresztmetszeti kép karakterizálása (2). Vörös terület: ér lumen; fehér terület: kalcifikált plakk. D. Fibrotikus plakk. Referencia (1) és keresztmetszet (2). Vörös terület: ér lumen; zöld terület: érfal.



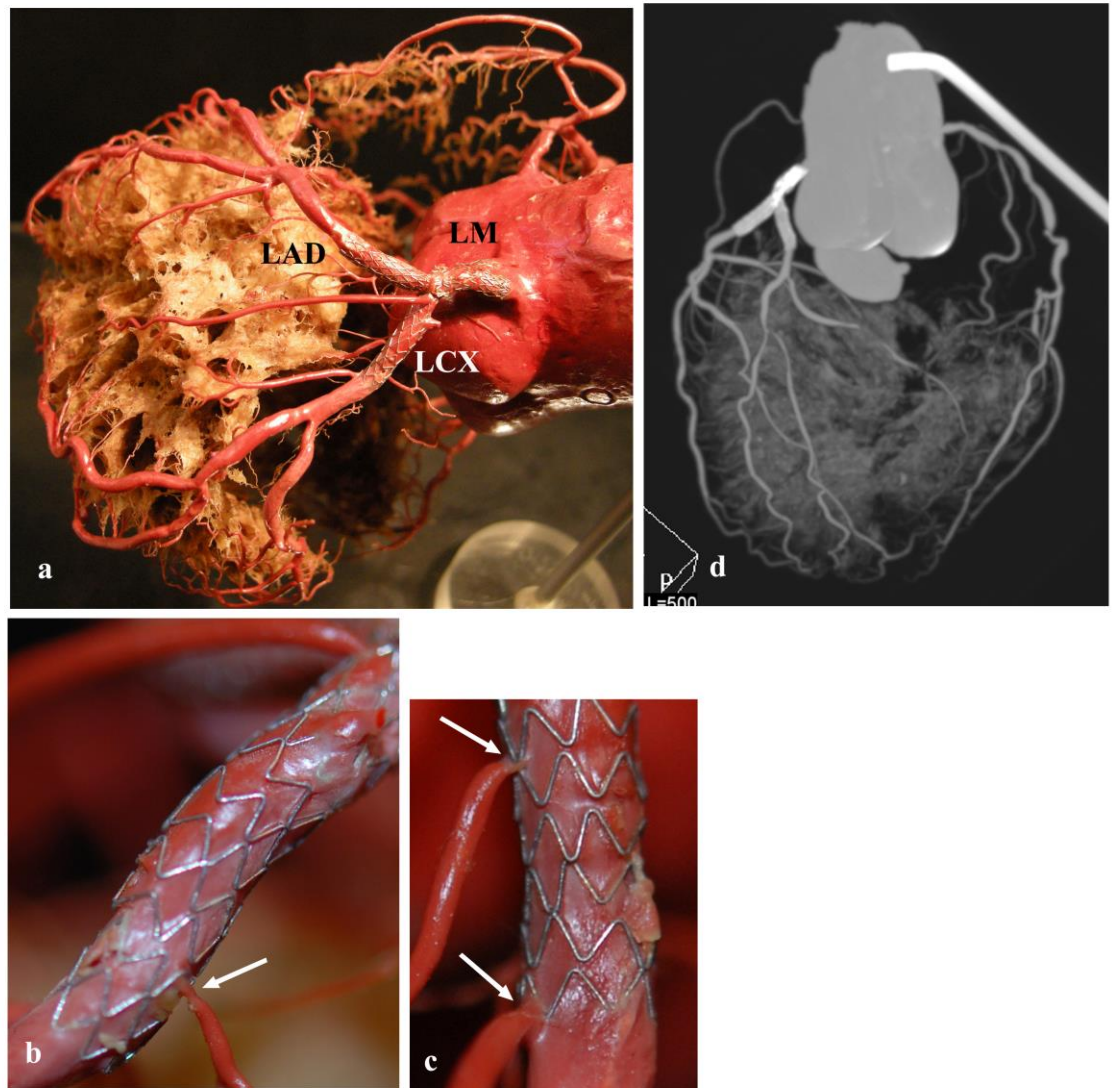
32. ábra - A: Koronária bypass műtétet követő krónikus állapot elemzése korróziós készítményen.  
 B: A graft csavarodása. C: MSCT 3D volume rendering rekonstrukció (múgyantával injektált szív). Ao (aorta); LM (left main coronary artery); LAD (left anterior descending artery); LCX (left circumflex artery); OM (obtuse marginal artery); RCA (right coronary artery); Dx (diagonal branch) VG1-2 vena grafts; # fém klip.

Hivatkozott saját irodalom: *Törő K, Matlakovics B, Dudás I, Karlinger K, Kiss M, Molnár A, Nemeskéri A. The utility of the combination of the corrosion cast method and post mortem MSCT scans. Leg Med (Tokyo). 2014 Sep;16(5):283-9*

Hivatkozott saját irodalom: *Törő K, Kiss M, Szarvas V, Nemeskéri A, Kristóf I, Magyar L, Keller E. Post mortem introduction of corrosion cast method after coronary stent implantation. Forensic Sci Int. 2007 Sep 13;171(2-3):208-11*



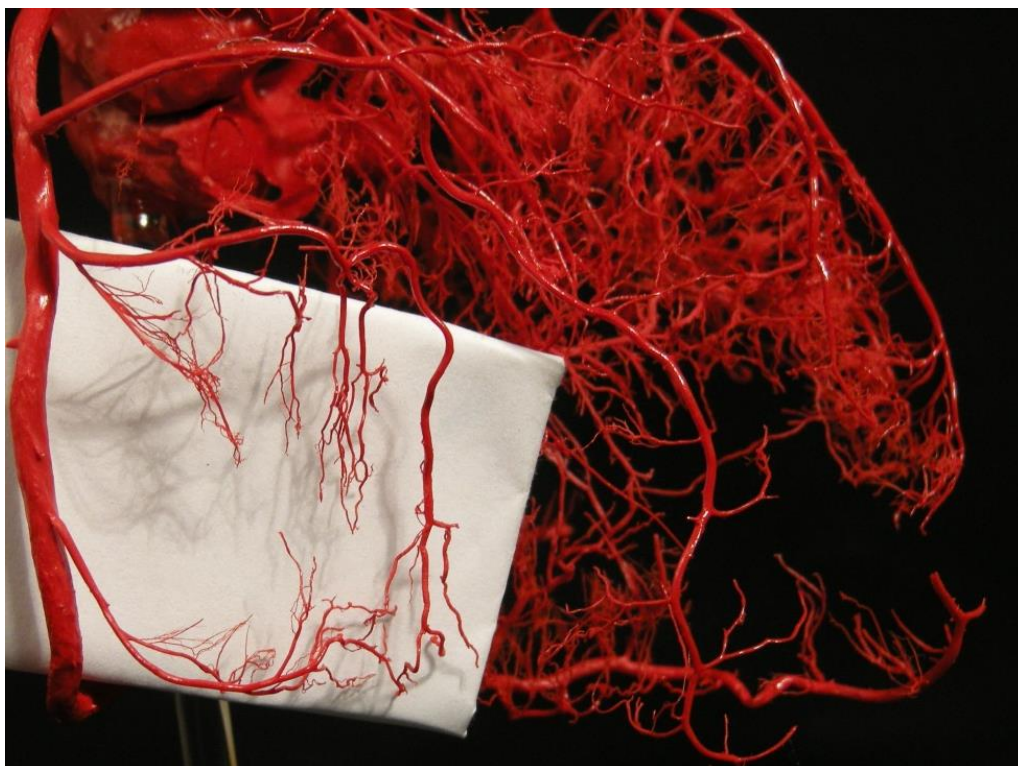
33. ábra – Az a. coronaria dextra középső és disztális szakaszán sztent implantátum  
 a/ korróziós készítmény – stent a középső (40 mm) és disztális (7 mm) RCA szakaszon;  
 b/ nagyítás egy hosszabb stent szakasról – a nyilak az in-stent restenosis területeit  
 jelzik; c/ post mortem CT koronarográfia (MIP)d/: 3-D rekonstrukció a koronária  
 rendszerről.



34. ábra – „Y” stent a LMCA-LAD-LCx ágakban.  
 a/ korróziós készítmény – sztentelt szakaszok: LMCA (11 mm) – LAD (12 mm) – LCx (12 mm); b/–c/ nagyítás a stentelt Cx szakaszcól, d/ post mortem CT koronarográfia.



35. ábra – Interkoronária anasztomózis



36. Intrakoronária anasztomózis



## A hirtelen halál és a genetikai tényezők összefüggéseinek vizsgálata

*Hivatkozott saját irodalom: Marcsa B, Dénes R, Vörös K, Rácz G, Sasvári-Székely M, Rónai Z, Törő K, Keszler G. A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0132137*

Munkacsoportunk által végzett eset-kontroll vizsgálatunk célja volt olyan genetikai polimorfizmust találni, mely a hirtelen szívhalál független és általános markerének tekinthető, és annak megállapítása, hogy a feltételezett rizikóallél előfordulási gyakorisága magasabb-e a betegpopulációban, mint a kontroll csoportban. Egy pontos nukleotid polimorfizmusokat (single nucleotide polymorphisms, SNP) választottunk kandidáns géneknek a szakirodalom alapján, amelyeket már összefüggésbe hoztak hirtelen szívhalál kialakulásával. A kiválasztott SNP-ket genotipizáltuk egy heterogén csoportban, amelynek tagjai szív eredetű betegségben haltak meg.

*Vizsgálati csoport:* Szájnyálkahártya mintavétel történt 360 (66,7% férfi, 33,3% nő; átlagéletkor:  $68,02 \pm 14,45$  év) kardiovaszkuláris megbetegedésben meghalt személytől (2011. szeptember - 2013. november). Hirtelen halál volt megállapítható 165 esetben (45,8%), amikor a halál a tünetek megjelenését követően egy órán belül bekövetkezett: Kórházban halt meg 28, közintézményben 17, mentőautóban 37, közterületen 83 személy. A halálesetek legnagyobb része lakáson (otthon) 195 (54,2%) következett be. Mivel ezekben az esetekben néhát a halált megelőző 24 órában még élve, tünetmentes állapotban látták, ami alapján ezek az esetek a nemzetközileg is elismert, „hirtelen halál” kategóriába tartoztak [Fishman et al., 2010.].

A szájnyálkahártya mintavétel a halál beálltát követő négy napon belül megtörtént. Morfológiai beválasztási kritériumok voltak: szívbillentyű betegségek, szívizom megnagyobbodása, fibrózisa, zsíros elfajulása vagy sorvadása; koszorúerekben talált előrehaladott meszesedés vagy vérrög, közepsúlyos vagy súlyos érlemeszesedés más artériákban, és embólia a tüdőartériákban.

A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tizedik változatát (BNO 10) használtuk a vizsgált halálokok besorolásához (6. táblázat). Az erőszakos halálesetek, illetve az olyan esetek, melyekben a szív- és érrendszeri elégtelenség valamely betegség (rosszindulatú daganatok, tüdőgyulladás) szövődményei voltak, a vizsgálatból kizárásra kerültek.

	BNO kódok	Összes		Férfi		Nő	
		N	%	N	%	N	%
<b>Akut miokardiális infarktus</b>	I210-249	34	9.5%	21	8.8%	13	10.8%
<b>Krónikus iszkémiás szívbetegség</b>	I250-259	228	63.3%	165	68.7%	63	52.5%
<b>Tüdőembólia</b>	I260-269	25	7.0%	13	5.4%	12	10.0%
<b>Nem reumatikus billentyű betegség</b>	I340-359	7	1.9%	5	2.1%	2	1.7%
<b>Szívizom degeneráció és szívnagyobbodás</b>	I515-517	59	16.4%	31	12.9%	28	23.3%
<b>Aorta aneurizma ruptura vagy disszekció</b>	I710-729	7	1.9%	5	2.1%	2	1.7%
		360	100.0%	240	100.0%	120	100.0%

6. táblázat - Haláloki diagnózisok a vizsgált populációban BNO kódok és nemek eloszlása alapján

A korban illesztett kontroll csoportba 300 önkéntes (39,3% férfi, 60,7 nő; átlagéletkor:  $65,75 \pm 14,83$  év) került beválasztásra, akiknek ismert szív- és érrendszeri betegsége nem volt. A szájúregi mintákat a résztvevőktől az Eötvös Loránd Tudományegyetem Pszichológiai Intézetében gyűjtötték.

*SNP-k kiválasztása:* A hirtelen halállal összefüggésbe hozott számos polimorfizmus közül öt egyponos nukleotid polimorfizmust korábbi genetikai vizsgálatok eredményei alapján választottunk ki (7. táblázat).

Gén	Vizsgált SNP és elhelyezkedése	Tanulmány	Fenotípus
SCN5A	rs11720524 [C/G] intron 1	Albert et al; 2010	Összefüggés hirtelen és/vagy aritmiás szívhalál esetekkel európai populációban.
RYR2	rs790896 [A/G] 3'-UTR	Ran et al; 2010	Összefüggés krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél bekövetkező hirtelen szívhalál esetekkel a kínai Han populációban.
ADRB2	rs1042714 [C/G] exon 1	Kulminski et al; 2010	Összefüggés a szívizominfarktus előfordulásával Framingham Heart Study Offspring vizsgálati csoportban.
TGFBR2	rs9838682 [A/G] intron 3	Tseng et al; 2009	Összefüggés a koszorúér betegek között előforduló hirtelen szívmegállással kaukázusi populációban.
NOS1AP	rs10494366 [G/T] intron 1	Aarnoudse et al; 2007	Összefüggés a QT-szakasz megnyúlásával a Rotterdam Study vizsgálati csoportban

7. táblázat - Eredmények a szakirodalomból, melyek alapján SNP-eket választottunk a vizsgálatunkhoz.

*Genotipizálás:* A szájnyalvák minták tárolását és a genomiális DNS izolálását korábbi vizsgálatban leírtak szerint végeztük [Kotyuk et al., 2013.]. A résztvevőktől két minta (A;B) került levételre és feldolgozásra. A genomi DNS oldatok koncentrációját AccuBlue Broad Range dsDNA Quantification kit (Biotium, Hayward, USA) segítségével mértük. A DNS törzsoldatok koncentrációi 15 és 200 ng/ml között változtak. DNS oldatok tisztaságának mért értékei megfelelőek voltak (OD 260/280 arányok 1,6-2,0 között és OD 260/230 arányok 2,0-2,2 között változtak), valamint az agaróz gélelektroforézis vizsgálatok sem mutattak jelentős töredezettséget az izolált genomi DNS-ben. A tízszeresére hígított törzsoldatokból 1 µl mintát használtunk fel a genotipizálásnál.

A kiválasztott egyponos nukleotid polimorfizmusok (SNP-k) genotipizálását egy 7300 Real-Time PCR System (LifeTechnologies, USA) készülék segítségével, kereskedelmi forgalomban kapható TaqMan Genotyping Assay (Genotipizálási Próbák) (Applied Biosystem, Foster City, USA) felhasználásával végeztük, a gyártó utasításai szerint. A következő TaqMan próbákat használtuk: C\_2084765\_20-at az rs1042714 SNP-hez az ADRB2 génben; C\_1777074-et az rs10494366-hoz a NOS1AP génben; C\_409886\_10-et az rs790896-hoz a RyR2 génben; C\_30666704\_10-et az rs11720524-hez az SCN5A génben és C\_11907338\_10-et az rs9838682-höz a TGFBR2 génben.

A genotipizálási módszerek fejlődésében áttörést jelentett a polimeráz lánc reakció (polymerase chain reaction, PCR), amely egy in vitro technika két ismert szekvencia között található DNS szakasz megsokszorozására. A módszer a DNS reverzibilis de- és renaturációs képességét és egyes DNS polimerázok hőstabilitását használja ki. A DNS rövidebb szakaszát sokszorosítjuk, melynek határait két primerrel jelöljük ki. A DNS-polimeráz a két primer közé eső szakaszt másolja le. A reakció ciklusokból áll, melyek mindig egy denaturációs lépéssel kezdődnek, amikor a DNS két szálát összetartó hidrogén hidak 95 °C fokon elválnak egymástól. Ezt hirtelen lehűtés követi, 50-65 °C fokra, amikor a reakcióhoz használt oligonukleotid primerek hibridizálnak a megsokszorozandó templáthoz. Az új DNS szál szintézise 72 °C fokon zajlik. A valós idejű PCR vagy real-time-PCR (RT-PCR) a fluoreszcens fotometria és a PCR együttes alkalmazásán alapul. A PCR termociklus során keletkező DNS szálak mennyiségével arányosan nő az idő függvényében detektálható fluoreszcens fényintenzitás. A PCR reakcióban a hibridizáló próba hozzátapad az egyszálú DNS-hez, majd a DNS polimeráz 5'-3' exonukleáz aktivitása következtében nukleotidokra bontja. A hidrolízis révén megszűnik fluorofór gátló szerepe és a riporter jelzése detektálhatóvá válik. A jelintenzitás mértékének meghatározása minden egyes ciklusban megtörténik, minél nagyobb a célszekvencia kiindulási kópia száma, annál korábban alakul ki szignifikáns fluoreszcencia növekedés.

*Statisztikai elemzések:* Az SPSS 17.0 Windows kompatibilis változat segítségével Chi-négyzet próbát alkalmaztunk a Hardy-Weinberg egyensúly értékelésére. Az eset-kontroll elemzéshez genotípus-alapú logisztikus regressziós modellt használtunk az életkor és nem szerint korrigálva. Bonferroni korrekciót alkalmaztunk a többszörös tesztelés miatt. Az Alibaba 2.1 transzkripció faktor kötőhely előrejelző szoftver és a TRANSFAC adatbázis alkalmazásával in silico transzkripció faktor-kötési analízist végeztünk.

Abból a célból, hogy találjunk olyan, általános genetikai polimorfizmust, amely a hirtelen szívhalált előre jelző markernek tekinthető, egy igen heterogén csoportot válogattunk ki azok közül, akik különböző szív- és érrendszeri betegségekben haltak meg. Patológus vagy igazságügyi orvosszakértő állapította meg a halál okát. A halálokok megoszlása a vizsgálati csoportban az 8. Táblázatban látható. A leggyakoribb

halálokok voltak: krónikus iszkémiás szívbetegség, szívmegegyobbodás, szívizom elfajulás. A csoport 66,7%-át férfiak alkották. Krónikus iszkémiás szívbetegségben több, mint kétszer annyi férfi hunyt el, mint nő, és a fatális kimenetelű miokardiális infarktus is a férfiak között volt gyakoribb.

A hirtelen szívhalálhoz vezető többféle patomechanizmus figyelembe vételével, mint a ritmuszavarok (SCN5A), a sejten belüli kalcium jelátvitel zavarai (RyR2 és NOS1AP), a kóros remodelling (TGFBR2) és a kóros szimpatikus aktiváció (ADRB2) egy-egy különösen jelentős génjét választottuk ki. Ennek megfelelően a bemutatottak közül négy SNP (az ADRB2, RyR2, SCN5A és TGFBR2 génekben) korábbi vizsgálati eredmények szerint összefüggést mutatott hirtelen szívhalállal (10. Táblázat). Az rs10494366 SNP a NOS1AP génben erős összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris halálózással, és növelte a halálózás kockázatát dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót szedő betegeknél. Minden genotípus frekvencia Hardy-Weinberg egyensúlyban volt a kontroll, és a beteg populációban, és a detektálási ráta 95% fölött volt mindegyik vizsgált SNP esetében.

A genotípus gyakoriságot többváltozós logisztikus regressziós modell segítségével számítottuk ki, figyelembe véve az életkort és a nemek közötti különbséget (9. Táblázat). A p-értékek, az esélyhányadosok (OR) és a konfidencia intervallumok (CI) mind az öt polimorfizmus esetében a 11. táblázatban láthatóak. Eredményeink azt mutatták, hogy az rs11720524 (G/C) SNP CC genotípusa az SCN5A génben gyakrabban fordult elő a kardiovaszkuláris betegségben meghaltak között, mint a kontroll csoportban (47.90% vs 36,99%,  $p=0,019$ ,  $OR=1,351$ ). A többi vizsgált polimorfizmus esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Gén	dbSNP No.	allelok	Kontroll		Eset		p	OR*	95% CI	
			N	frekvencia	N	frekvencia			lower	upper
ADRB2	rs1042714	CC	106	36.68	132	37.18	0.868	1.020	0.810	1.283
		CG	133	46.02	161	45.35				
		GG	50	17.30	62	17.46				
NOS1AP	rs10494366	GG	40	14.34	50	14.62	0.625	1.061	0.836	1.347
		GT	129	46.24	160	46.78				
		TT	110	39.43	132	38.60				
RYR2	rs790896	AA	56	18.86	65	18.31	0.945	1.008	0.801	1.269
		AG	141	47.47	173	48.73				
SCN5A	rs11720524	GG	100	33.67	117	32.96	<b>0.019</b>	1.351	1.050	1.737
		CC	108	36.99	171	47.90				
		CG	149	51.03	155	43.42				
TGFB2	rs9838682	GG	35	11.99	31	8.68	0.999	1.000	0.786	1.272
		AA	31	10.88	49	13.84				
		AG	139	48.77	144	40.68				
		GG	115	40.35	161	45.48				

\*OR = odds ratio, esélyhányados; CI = confidence intervals, konfidencia intervallumok

#### 8. táblázat - Az allél eloszlás eset-kontroll elemzése

A többszörös tesztelés miatt, a szignifikancia szintet korrigáltuk, a hamis pozitív eredmények elkerülése végett. A szigorított Bonferroni korrekció alkalmazása után ( $p=0,01$  [ $0,05/5$ ], mint 5 SNP vizsgálták) a CC allél hatásáról kiderült, értéke kevéssel a korrigált szignifikancia szint alatt van. A vizsgált populáció heterogenitása miatt elvégeztünk egy post hoc sub-analízist, annak kiderítésére, hogy melyik alcsoport tehető felelőssé a szignifikáns hatásért. Az elemzésből kiderült, hogy az SCN5A gén vizsgált polimorfizmusának CC genotípusa lényegesen gyakrabban fordult elő krónikus iszkémiás szívbetegségben elhunytaknál ( $p=0,012$ ,  $OR=1,455$ ), mint a többi alcsoportban (9. Táblázat).

Halál oka			95% CI	95% CI
	p	OR	lower	upper
Akut miokardiális infarktus	0.198	1.468	0.818	2.633
Krónikus iszkémiás szívbetegség	<b>0.012</b>	<b>1.455</b>	1.088	1.947
Tüdőembólia	0.790	1.093	0.569	2.099
Nem reumatikus billentyű betegség	0.515	1.504	0.440	5.136
Szívizom degeneráció és szívnagyobbodás	0.939	1.017	0.661	1.565
Aorta aneurizma ruptura vagy disszekció	0.188	2.701	0.616	11.854
Nem iszkémiás szívbetegségek együtt	0.277	1.201	0.863	1.671

9. táblázat - Asszociáció az SCN5A gén rs11720524 CC genotípusa és a vizsgált halálokok között.

Miután a krónikus iszkémiás szívbetegséget a többi haláloktól elkülönítve vizsgáltuk, valamint, hogy a többi halálok nem mutatott szignifikáns összefüggést az SCN5A variánsaival ( $p=0,277$ ), azt a következtetést vontuk le, hogy az rs11720524 CC változata csak krónikus iszkémiás szívbetegség fennállása esetében jár a hirtelen halál megnövekedett kockázatával.

## Erőszakos halál – természeti veszélyforrások

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K, Szilvia F, György D, Pauliukevicius A, Caplinskiene M, Raudys R, Lepik D, Tuusov J, Vali M. Fatal traffic injuries among children and adolescents in three cities (capital Budapest, Vilnius, and Tallinn). J Forensic Sci. 2011 May;56(3):617-20*

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K, Borka K, Kardos M, Kristóf I, Sótónyi P. Expression and function of C5a receptor in a fatal anaphylaxis after honey bee sting. J Forensic Sci. 2011 Mar;56(2):526-8*

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K, Dunay G, Bartholy J, Pongrácz R, Kis Z, Keller E. Relationship between suicidal cases and meteorological conditions. J Forensic Leg Med. 2009 Jul;16(5):277-9*

*Hivatkozott saját irodalom: Kristóf I, Vörös K, Marcsa B, Váradi-T A, Kosztya S, Törő K. Examination of the suicide characteristics based on the scene investigation in capital Budapest (2009-2011). Journal of Forensic Sciences, 2015; 14 Sep.*

### **Természeti veszélyforrás**

A klímaváltozásnak az ökoszisztémára, a fizikai környezetre, a gazdasági környezetre és a társadalomra kifejtett hatásai közvetett módon veszélyeztetheti az ember egészségét. Az előzőekben elemeztük a környezetmeteorológia és kardiovaszkuláris mortalitás összefüggéseit, azonban igen fontos annak szem előtt tartása, hogy a környezeti tényezők nemcsak a természetes halálesetekre, hanem az erőszakos halálesetekre is jelentős hatást gyakorolnak. Nap, mint nap szembesülünk azzal, hogy a meteorológiai tényezők, a szélsőséges időjárás vagy a természeti katasztrófák károkat okoznak, emberi életet veszélyeztetnek. Mivel a Föld éghajlatának változása fokozza az extrém időjárási helyzetek előfordulási gyakoriságát, a környezetmeteorológiai tényezők okozta károk egyre nagyobb figyelmet kapnak.

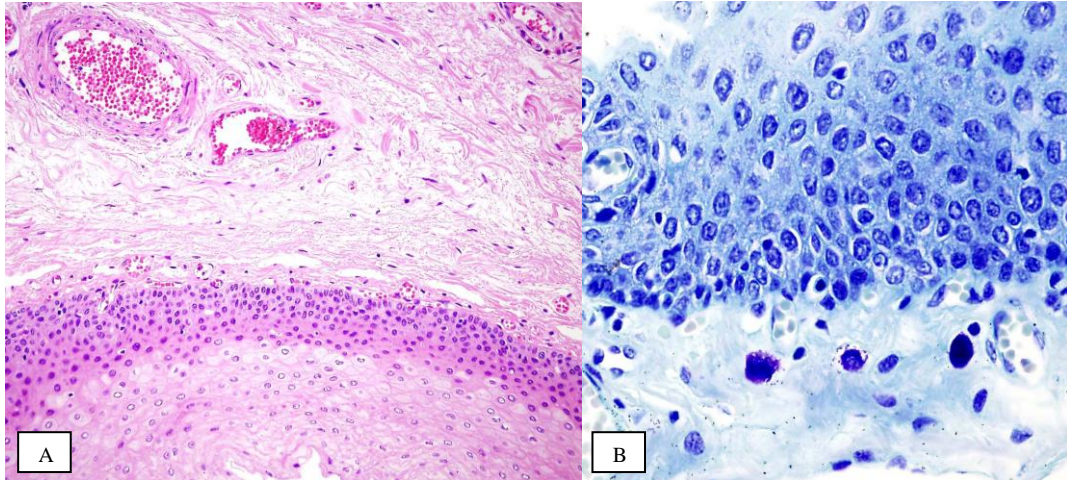
### **Balesetek**

A hideg és a meleg légköri időjárási viszonyok befolyásolják a természetes okú halálesetek bekövetkeztét. Kiugró hőmérsékleti értékek – a rendkívüli hideg és az igen meleg – egyaránt magas halálozási arányt okoznak. A szélsőséges időjárási tényezők nemcsak a betegségeket súlyosbítva vezetnek természetes okú hirtelen halál bekövetkeztéhez, hanem a külső környezet hatása miatti baleseti eredetű halál is bekövetkezhet. Az extrém hideg kihűlést vagy fagyási sérüléseket, míg az igen nagy forróság baleseti halált okozhat, pl. hóguta, forrázás, égési sérülések révén. A hűhullámok is szélsőséges időjárási tényezőként hatnak.

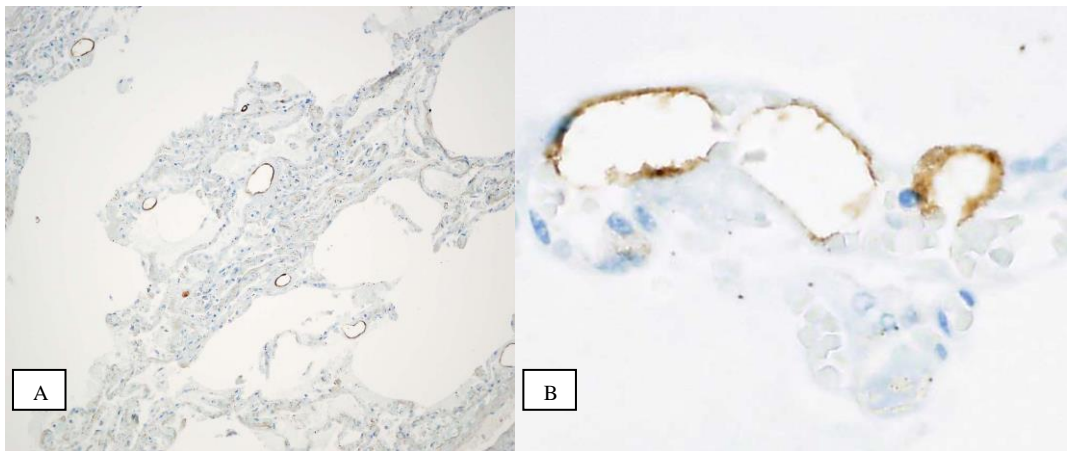
A környezeti hatás számos formában jelentkezhet, a klímaváltozás kapcsán a mikrobiológiai ágensek, a paraziták, vektorok elterjedése változik. Környezeti hatások körébe tartoznak a vadon élő állatok okozta csípések, marások is, melyek vagy a méreg hatás révén, vagy pedig egyéni sajátosság, anaphylaxiás reakció során okoznak súlyos károsodást, akár halálos kimenetelt is. Bemutatott esetünkben a középkorú nő méhcsípést követően kialakult anaphylaxiás reakció során halt meg, melyet



immunhisztokémiai módszerrel, anaphylatoxin segítségével mutattunk ki (37. és 38. ábra).



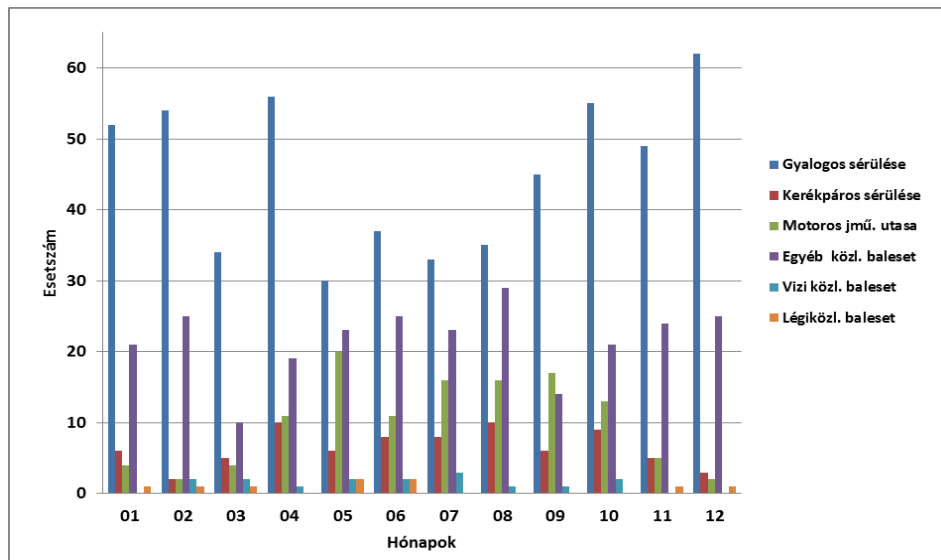
37. ábra – A – Dilatált kapillárisok a laringeális mukozában (HE festés, X200)  
B – Degranulált hízósejt a subepiteliális kötőszövetben (Giemsa festés, X600)



38. ábra – A - C5R1 expresszió detektálása a tüdő számos dilatált kapillárisában (X200). B - Citoplazmatikus pozitivitás az endotél sejtekben (X600)

A környezetmeteorológiai tényezők hatása nemcsak az egyes egyén szintjén, hanem nagyobb csoportokon, epidemiológiai vizsgálatok formájában is elemezhető. Igen kiterjedt a hazai és a nemzetközi irodalma annak, hogy pl. a közlekedési balesetekben a meteorológiai tényezők hogyan jelentkeznek, és hogy a közlekedés komplex rendszerében a környezeti tényezők hogyan vizsgálhatóak. Munkacsoportunkkal, több

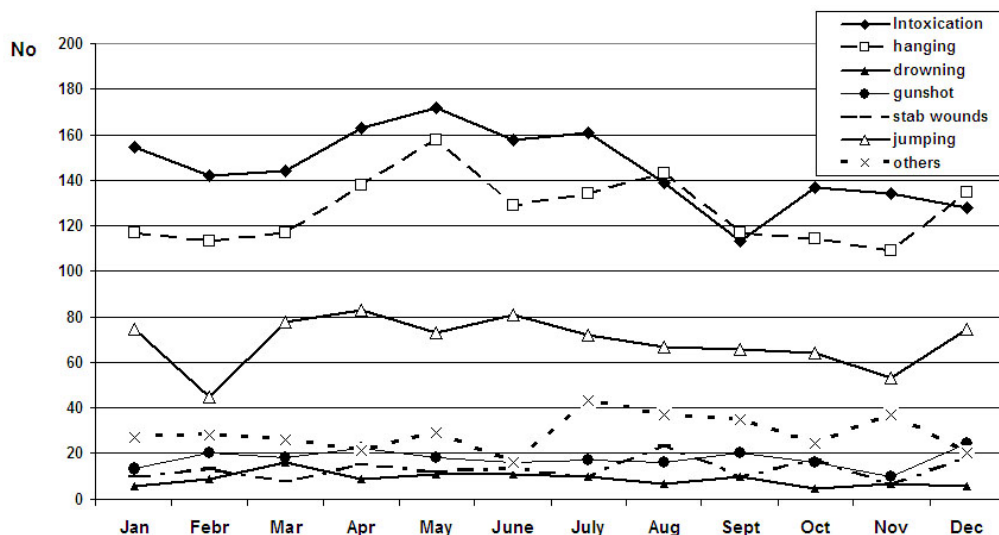
alkalommal elemeztük a halálos kimenetelű közlekedési balesetek sajátosságait (39. ábra), és a hazai adatokat nemzetközi összehasonlításban is vizsgáltuk. Tekintettel arra, hogy a közlekedési balesetek számos befolyásoló tényezővel bírnak, a meteorológiai faktorok elemzése igen gondos vizsgálódást igényel, hatásuk megítélése csak a többi faktor figyelembe vételével történhet.



39. ábra – Halálos kimenetelű közlekedési balesetek havi megoszlása (2005-2010)

## Öngyilkosság

Öngyilkosságok esetében szintén vizsgálható a meteorológiai paraméterek esetleges szerepe. A Budapesti öngyilkosságok körében végzett vizsgálataink (1995-2004 közötti időperiódusban, 4918 eset: 3099 férfi, 1819 nő) azt mutatták, hogy nem a téli hideg napok jelentettek nagyobb előfordulást, hanem a melegebb, tavaszi és nyári napokon volt az öngyilkosságok száma magasabb (40. ábra).

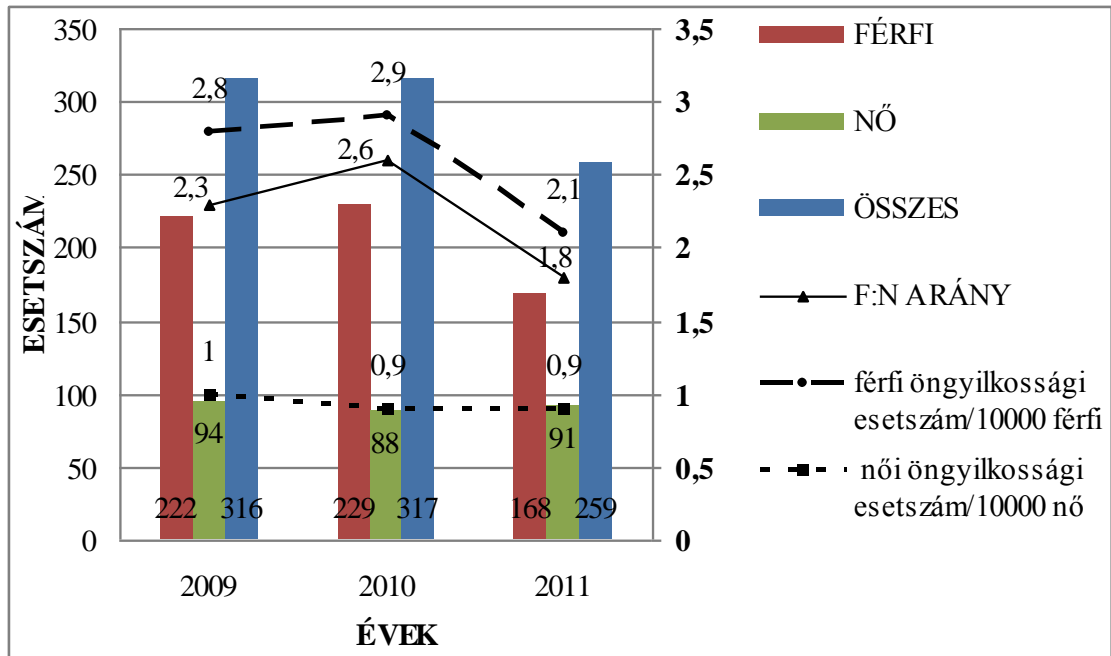


40. ábra – Öngyilkosságok havi megoszlása (1995-2004 közötti időperiódus)

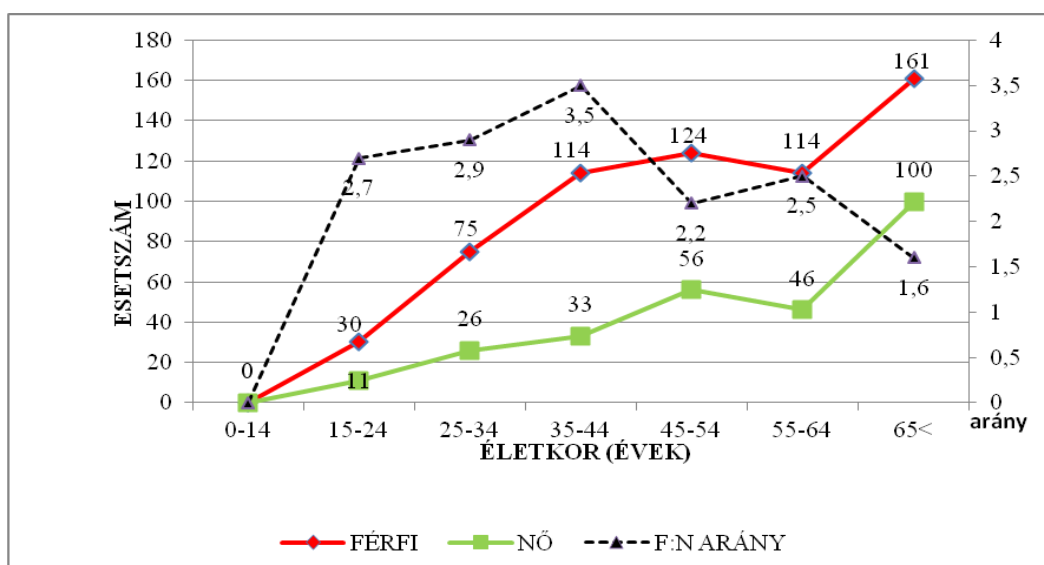
Egy másik vizsgálatunkban az Országos Rendőr-főkapitányság (ORFK), Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet (BSZKI), Bűnügyi Orvosi Osztályán tevékenykedő bűnügyi orvosok által 2009. 01. 01. és 2011. 12. 31. között Budapesten végzett, 1964 haláleset helyszíni bűnügyi orvosi véleményei kerültek áttekintésre. Az öngyilkossági halálesetek (n=892) kapcsán rögzített vélemények tartalma és a Budapesti Rendőr-főkapitányság (BRFK), Rendkívüli Haláleseti Osztályának (REHALO, mint nyomozati jogkörrel rendelkező szervnek) a megfelelő időszakban önkezű mérgező halálesetek kapcsán keletkezett jegyzőkönyvekben foglalt toxikológiai vizsgálati eredményei kerültek feldolgozásra. A bűnügyi orvosi vélemények tartalmát a vizsgált időszakban jogszabályok (1997. évi CLIV tv.) és módszertani levelek határozták meg, így azok tartalmi felépítése, formája egységes volt.

Az eredmények azt mutatták, hogy Budapesten 2009. 01. 01. és 2011. 12. 31. között összesen 1964 esetben történt helyszíni rendőrorvosi halottvizsgálat, melyet 1666 esetben követett helyszíni halottszemle, így 296 (15%) esetben a helyszíni vizsgálat során a rendkívüli halálozás jellege a helyszínen nem merült fel. 892 (45%) esetben öngyilkosság, 703 (35,8 %) esetben baleseti halál, 73 (3,7%) esetben idegenkezűség került véleményezésre. A 892 öngyilkossági jellegű haláleset vizsgálata során a nemek közti megoszlás eltérő volt, 619 (69,4%) férfi és 273 (30,6%) nő esetében véleményezett a helyszíni szemle öngyilkosságot. Fenti halálesetek kapcsán a nemek közti megoszlás, a férfi:nő arány 2,3:1 volt, mely arányszám a vizsgált három évben

állandó volt. A 41. ábra mutatja az arányszámok alakulását: 2009-es évben 316 esetszám mellett 2,3:1; 2010-ben 317 esetszám mellett 2,6:1; 2011-ben 259 esetszám mellett 1,8:1.

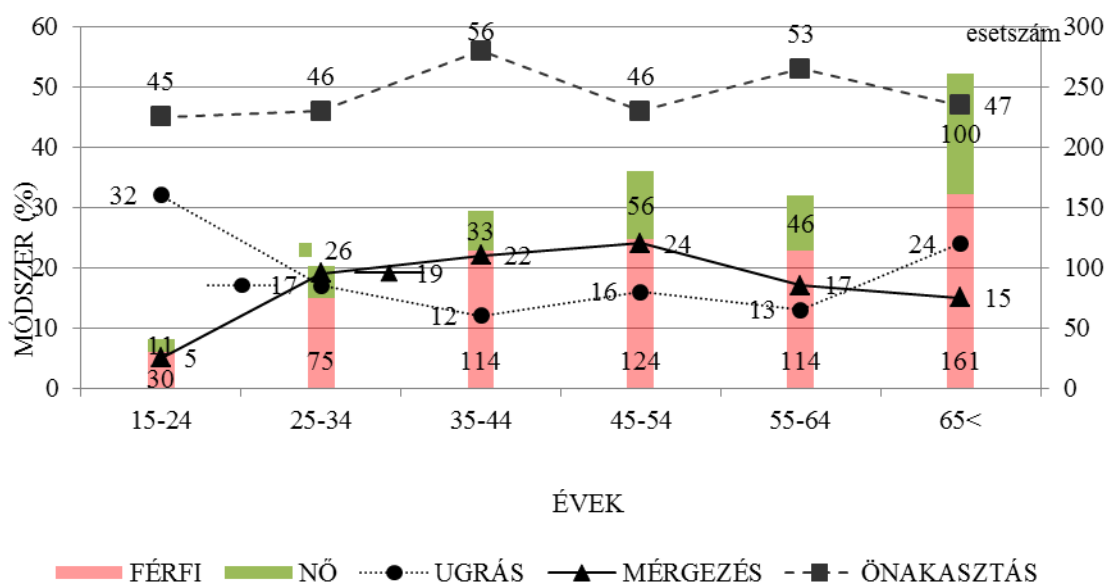


41. ábra - Öngyilkossági jellegű, bűnügyi orvossal szemlézett rendkívüli halálozások Budapesten, 2009. 01.01. és 2011. 12. 31. között, Budapesten. Női és férfi lakónépesség számához viszonyított öngyilkossági esetszámok. (Saját közlés.) A budapesti lakónépesség nemek szerinti számának forrása: [http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_wdsd003b.html](http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wdsd003b.html)



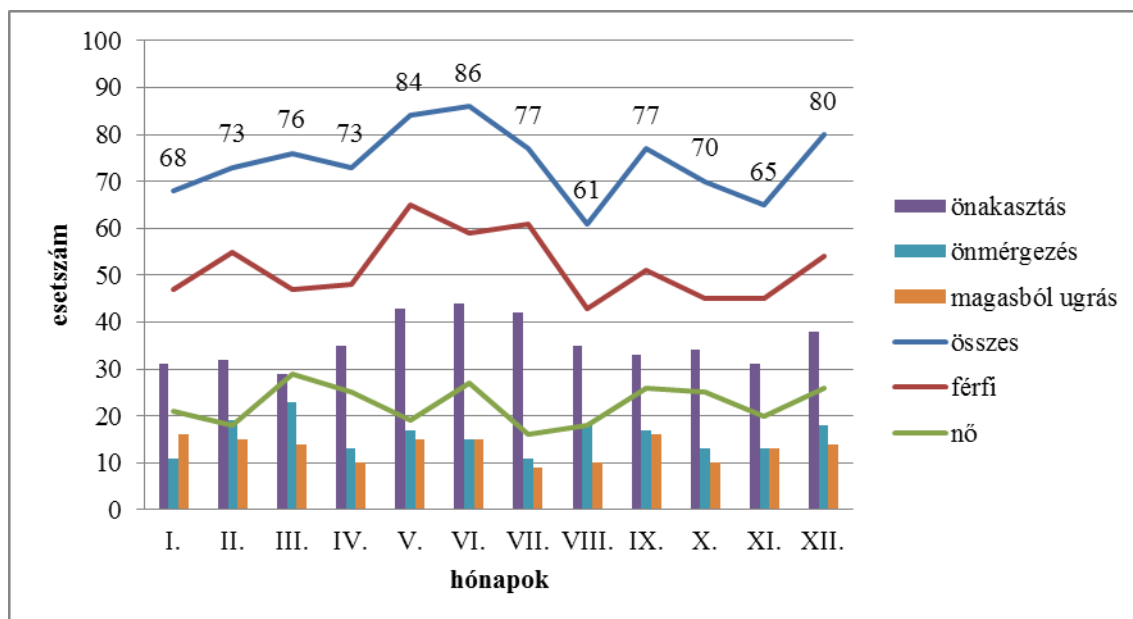
42. ábra - Öngyilkossági jellegűknél fogva szemleköteles, bűnügyi orvossal szemlézett rendkívüli halálozások Budapesten, 2009. 01.01. és 2011. 12. 31. között, nem és életkor szerinti megoszlás.

A 42. ábra az öngyilkossági jellegű halálozások abszolút számát szemlélteti férfiak és nők esetében. Az életkor növekedésével, - mind a nők mind a férfiak tekintetében-, az öngyilkossági halálesetek száma a 45-54 év közötti életkorú korcsoportig emelkedik, majd az 55-64 év közötti korcsoportban enyhén csökken, majd ismét emelkedik. Kiemelten veszélyeztetett korosztály mindkét nemben a 45-54 év közötti és a 65 év feletti lakosság. A 43. ábra az öngyilkossági halálesetek és leggyakoribb módszerek (önakasztás, önkezü gyógyszermérgezés, magas helyről történő leugrás) nemekre és korcsoportokra lebontott esetszámait mutatja.



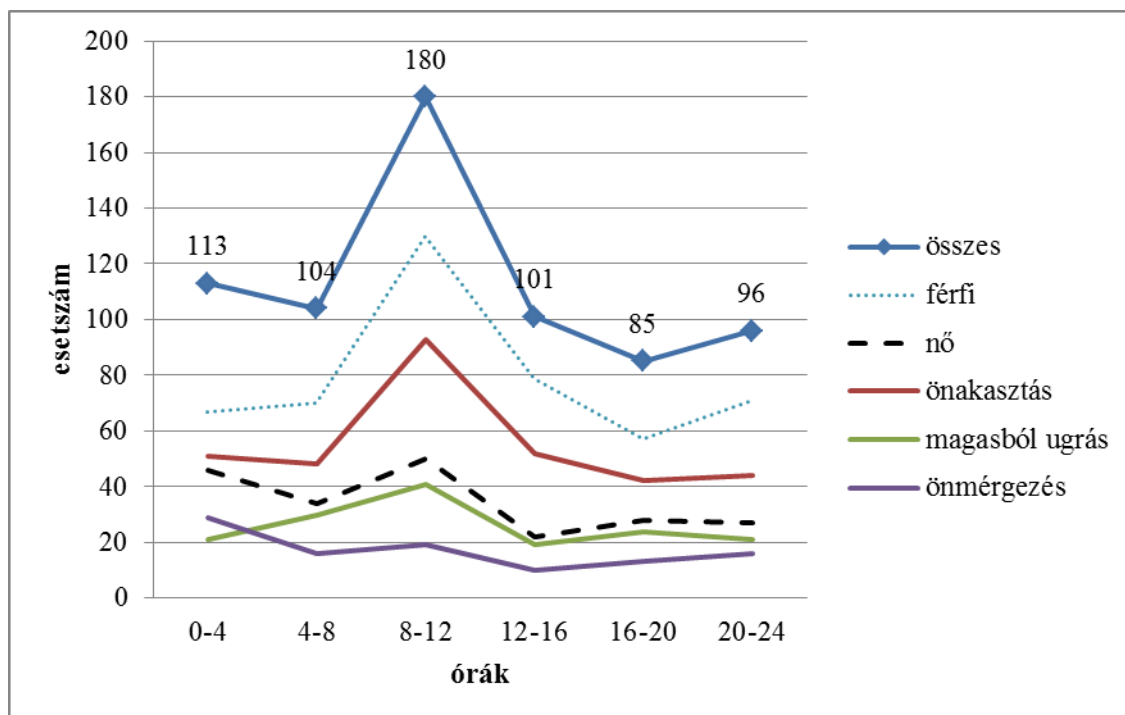
43. ábra Öngyilkossági jellegűknél fogva szemleköteles bűnügyi orvossal szemlézett, rendkívüli halálozások Budapesten, 2009. 01.01. és 2011. 12. 31. között - nemek aránya, életkor és a leggyakoribb módszerek megoszlása.

Az összes öngyilkossági haláleset és a leggyakoribb (önakasztás, önkezü gyógyszermérgezés, magas helyről történő leugrás) öngyilkossági módszerek okozta halálesetek havi megoszlása a 44. ábrán látható. A vizsgált három éves időszakban késő tavasszal, ősszel és az év végi időszakban volt regisztrálható a legtöbb haláleset. Az öngyilkossági módszerek havi megoszlásának előfordulási gyakorisága az önkezü gyógyszermérgezés kivételével az össz-öngyilkossági halálozás előfordulási gyakoriságával korrelált. Az esetszámok átlaga 74,166, az átlagtól való átlagos eltérés 5,83, a szórás 7,42 volt.



44. ábra Öngyilkossági jellegűnél fogva szemleköteles, bűnügyi orvossal szemlézett, rendkívüli halálozások Budapesten 2009. 01.01. és 2011. 12. 31. között.  
Az összhálalozás és a leggyakoribb módszerek havi megoszlása.

A halál időpontját a helyszíni vizsgálat során a halál biztos jelei alapján lehetett valószínűsíteni. A rendelkezésre álló adatok alapján megállapítható, hogy a halál bekövetkeztének ideje leggyakrabban a délelőtti órákra volt tehető (20,2%) és a legritkábban az esti órákban 17:00-20:00 között (9,5%). Az 45. ábra az öngyilkossági halálozások becsült idejének napszaki megoszlását mutatja.

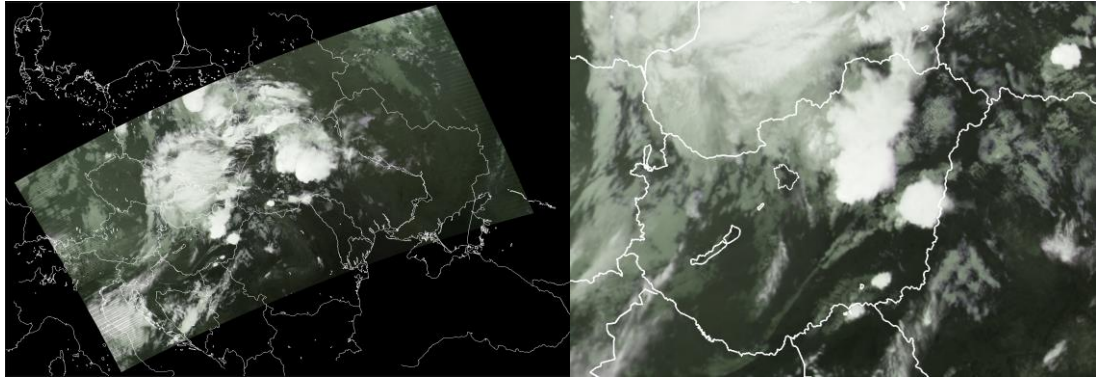


45. ábra Öngyilkossági jellegűknél fogva szemleköteles, bűnügyi orvossal szemlézett, rendkívüli halálozások Budapesten 2009. 01.01. és 2011. 12. 31. között. A halálesetek napszaki megoszlása, főbb módszerek napszaki megoszlása (679 eset alapján)

### Tömegkatasztrófák

A tömegkatasztrófák különlegesnek minősített események, ezek közé tartoznak a természeti katasztrófák okozta balesetek is. Hazánkban az Országos Rendőrfőkapitány 3/1998. évi utasítása szerint tömegszerencsétlenségnek minősül az olyan baleset, amelynek következtében legalább egy ember súlyos testi sérülést, nagyobb számú (legalább kilenc) személy pedig sérülést szenved. Halálos tömegszerencsétlenség az olyan baleset, amelynek következtében legkevesebb egy ember meghal, és legalább kilenc más személy megsérül. Földrajzilag elkülöníthetők helyi és nemzetközi katasztrófák, attól függően, hogy az áldozatok között vannak hazai vagy külföldi állampolgárok is. A tömegkatasztrófának számos típusa van: természeti és környezeti okból bekövetkező; ember által alkotott építményekben; közlekedési eszközökön; terrorcselekmény vagy háború során kialakuló; igazságszolgáltatás vagy orvosi tevékenység során bekövetkező károkozás.

2006. augusztus 20. napján, Budapesten vihar alakult ki, melynek során négyen meghaltak, és többen megsebesültek (46. és 47. ábra).



46. ábra – NASA műhold felvétel, 2006. augusztus 20. 22 h (Európa és Magyarország)



47. ábra- Vihar utáni helyszíni képek (2006. augusztus 20.)

### **Mentés, kárrendezés, személyazonosítás tömegkatasztrófa esetén**

A tömegkatasztrófák előfordulási gyakoriságát nem lehet előre megtervezni, a mentési és kárrendezési munka ezekben az esetekben jelentős szervezési, szellemi, fizikai és anyagi megterhelést jelent. A túlélők biztonságba helyezése, orvosi ellátása, a helyszínen az életkörülmények helyreállítása mellett a legnagyobb kihívás a halálos áldozatok elhelyezése, a személyazonossági vizsgálatok elvégzése, a halál okainak meghatározása. Fontos szerep hárul az egészségügyi hatóságokra, mentőegységekre, kárrendezőkre és az igazságügyi orvosszakértőkre. Azoknak a tapasztalata, akik korábban természeti tömegkatasztrófák áldozatainak személyazonosításában részt vettek, igen nagy szereppel bír a jövőben bekövetkező szerencsétlenségek kivizsgálásakor. A megfelelő szervezeti egységek, logisztikai, technikai és személyi



feltételek kialakítása hozzájárul a hatékony tevékenységéhez, amelynek legfontosabb eleme az áldozatok személyazonosítása [Sharma, 2008.; Vincze, 2004.].

Az Interpol 1980-ban létrehozta a halálos tömegszerencsétlenségek áldozatainak azonosításával (DVI = Disaster Victim Identification) foglalkozó csoportot, amely 1986-tól az Interpol bizottságaként működik. A katasztrófák áldozatainak azonosítását végzők számára kiadott kézikönyv speciális ajánlásokat tartalmaz arra az esetre, amikor nemzetközi együttműködés szükséges az áldozatok azonosítására. Ezekben az esetekben a külföldi állampolgárok azonosítása szoros együttműködést igényel a baleset országának és az áldozat hazájának hatóságai között. A nemzetközi mobilitás növekedésével nő a valószínűsége annak, hogy hazánkban esetleg bekövetkező tömegkatasztrófa áldozatai között külföldi állampolgárok is lehetnek. A progresszív Európai Unió törvénykezés harmonizációja érinti a tömegkatasztrófák esetére vonatkozó EU tagországokban lefolytatott vizsgálatokat. Hazánkban a mentés logisztikai, technikai és személyi feltételeinek koordinációjáért a Belügyminisztérium Országos Katasztrófavédelmi Főigazgatósága felelős. Hatályos jogi szabályozás szerint katasztrófa vészhelyzet vagy sürgőshelyzet kihirdetésére alkalmas, és meghatározza a mentésben résztvevők feladatait. Magyarországon a katasztrófák és a tömegszerencsétlenségek halálos áldozatainak esetében a rendkívüli halálesetekre vonatkozó hatósági eljárást kell lefolytatni, és az elhunyt hatósági boncolását kell elvégezni.

#### Helyszíni és igazságügyi orvostani vizsgálatok

A hatályos törvény szerint a személyazonosság megállapításáig a rendkívüli halál esetén követendő eljárást kell alkalmazni. A rendkívüli halálesetek boncolásának elrendelését Magyarországon a nyomozóhatóság végzi. Természeti katasztrófa esetén is az igazságügyi orvostani boncolást hatósági engedéllyel lehet megkezdeni olyan szakorvosok bevonásával, akik ebben jártasak, és megfelelő technikai és szakszemélyzeti támogatással rendelkeznek. balesetek [Lunetta et al., 2003.] előfordulására. Tömegkatasztrófák áldozatainak igazságügyi orvosszakértői vizsgálatok kettős feladatok kell elvégezni, egyrészt elvégezni a holttest személyazonosítását, másrészt meghatározni a halál oka diagnózist [Schwark et al., 2011.].

## Környezet-meteorológiai faktorok – Környezeti balesetek

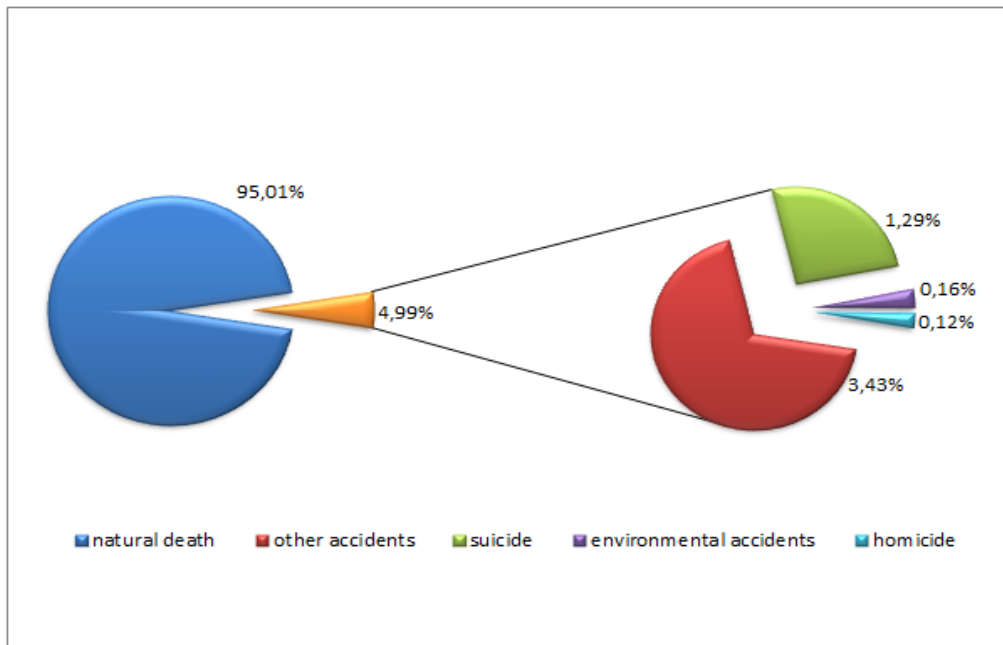
A környezeti katasztrófák gyakorisága, intenzitása és időtartama az 1920-as évek óta folyamatosan növekedik [Goklany, 2007.]. Az utóbbi időben a klímakatasztrófák, valamint a szélsőséges időjárási események, mint a földrengések, cunamik, hőhullámok, fertőző betegségek, víz- és élelmiszer-eredetű megbetegedések és a légszennyezés fontos tényezőivé váltak az éghajlatváltozás okozta halálozásnak [Kario et al., 2011.; Myung et Jang, 2011.]. Az emberi egészség és a megterhelést jelentő időjárási tényezők, valamint következményeik kapcsolata komplex orvosi, szociális és környezetvédelmi kérdésnek tekinthető. Emellett számos olyan közvetett tényező is ismert, melyek rövid vagy hosszú távú hatásai befolyásolhatják a szív- és érrendszeri, valamint a légzőszervi betegségek állapotát, így a mortalitásukat is [Nielsen et al., 2011.; Barnett et al., 2012.; Cheng et Kan, 2012.]. Tanulmányokban vizsgálták a meteorológiai paraméterek és jelenségek hatását a hirtelen szívhalál [Cagle et Hubbard, 2005.], a fertőző betegségek [Kovats et al., 2001; Nicoll et al., 2012.]), a gépjármű-balesetek [Piercefield et al., 2011.; Sukhai et al., 2011.] előfordulására.

A természeti katasztrófák veszteségeket okozhatnak, életet követelhetnek, anyagi kárt, és általában gazdasági kárt is hagynak maguk után, aminek súlyossága függ az érintett terület és lakosság ellenálló illetve megújuló képességétől [Bankoff, 2003.]. A 2012-es évben pl. 905 természeti katasztrófa következett be világszerte, ezek 93%-a időjárási katasztrófa volt, ami alapján a 2012-es év egy közepesen katasztrófa sújtotta évnek számít. A katasztrófák 45%-a meteorológiai események (viharok), 36%-a hidrológiai (árvizek), 12%-a klimatológiai (hőhullámok, hideg hullámok, aszályok, erdőtüzek) és 7%-a geofizikai (földrengés, vulkánkitörés) események következménye volt [Worldwatch Institute, 2013.].

*Hivatkozott saját irodalom: Marcsa B, Vörös K, Váradi-T A, Váli M, Sótónyi P, Kovács K, Törő K. Environmental Accidents. Central European Journal Of Occupational And Environmental Medicine. 2015;21:(3-4):181-194.*

*Hivatkozott saját irodalom: Törő K. Medicolegal Evaluation Of Environmental-Related Mortality. Edorium Journal Of Forensic Science. 2015;1:4-8.*

Egyik kutatásunk célja volt bemutatni a környezet-meteorológiai faktorokkal összefüggésbe hozható halálesetek megoszlását európai országokban, megvizsgálni a hideg és meleg klímájú területek közötti különbségeket és rávilágítani a környezet befolyásoló szerepére a baleseti halálozásban.



48. ábra – A környezeti balesetek aránya az összes halálozáson belül – Egy új halálóki módozat fogalmának bevezetése a vizsgálati eredmények alapján: “környezeti baleset”

Halálozási adatokat gyűjtöttünk a World Health Organization (WHO) Európai Részletes Halálozási Adatbázisából 32 európai országból, 2000 és 2011 közötti évekből. A BNO tizedik változatát használtuk a halál okának meghatározásánál. A begyűjtött adatok összesítve tartalmazzák mindkét nem és minden korcsoport adatait évekre és országokra lebontva. A vizsgálati anyagot két csoportra osztottuk fel: 1./ természetes halál csoport, 2./ rendkívüli halál csoport (baleset, öngyilkosság, gyilkosság). A vizsgálat során bevezettük a “környezeti baleset” fogalmát, amikor különböző környezet-meteorológiai faktorok miatt következett be a halál (48. ábra). A környezet-meteorológiai paraméterekkel való kapcsolatuk alapján választottuk be a 10. táblázatban bemutatott BNO kódokat.

BNO 10 kódok	Halál oka
W00	Esés ugyanazon a szinten hóra vagy jégre
W69	Vízbefulladás és elmerülés természetes vízben
W70	Vízbefulladás vagy elmerülés természetes vízbeesést követően
W77	Elzáródás vagy fulladás beomlás, leomló föld vagy egyéb anyag miatt
W94	Magas és alacsony légnyomás és légnyomás változások által okozott ártalom
X01	Ellenőrzés alatt nem álló tűz nem épületben vagy építményben
X30	Természetes eredet excesszív hőség által okozott ártalom
X31	Természetes eredetű excesszív hideg által okozott ártalom
X32	Napsugárzás által okozott ártalom
X33	Villámcsapás áldozata
X34	Földrengés áldozata
X35	Vulkánkitörés áldozata
X36	Lavina, földcsuszamlás és egyéb földmozgás áldozata
X37	Elemi csapás jellegű vihar áldozata
X38	Árvíz áldozata
X39	Egyéb és k.m.n. természeti erők által okozott ártalom

#### 10.- táblázat - A környezeti halál kategóriához kiválasztott BNO 10 kódok

A környezeti balesetek előfordulási arányát összehasonlítottuk az összes haláleset előfordulási arányával (teljes halálozás), a természetes eredetű halálesetek és a rendkívüli halálesetek előfordulási arányával. A baleset csoport nem környezeti eredetű haláleseteit (közlekedési balesetek, véletlen esés/ütődés/, állat harapás, nem szándékos mérgezés, stb.) összehasonlítottuk a környezeti baleseti csoport adataival. Megvizsgáltuk a leggyakoribb környezeti baleseti halálokokat összesítve az országokban, és megvizsgáltuk a hideg és a meleg éghajlatú régiók között fennálló különbségeket. Összesen 51.578325 (49.004334 /95,01% természetes; 2.573991 /4,99% rendkívüli) halálesetet gyűjtöttünk össze a kiválasztott 32 európai országból. A 48. ábra mutatja a természetes és rendkívüli halálesetek arányát az összhálalozáshoz képest. A rendkívüli halálesetek megoszlása az összhálalozáshoz képest a vizsgált országokban a 11. táblázatban látható. A legtöbb országban (No 21) a környezeti balesetek előfordulási aránya az összhálalozáshoz képest meghaladta az emberölések halálozási arányát, kivéve Dániában és Írországon, ahol közel egyenlő arányban fordultak elő, illetve Belgiumban, Németországban, Olaszországban, Luxemburgban, Hollandiában, Portugáliában, Szerbiában, Spanyolországban és Macedóniában, ahol aránya kisebb volt.

Kiválasztott országok	Évszámok	Össz halálozás (100%)	Halálos balesetek száma	Halálos környezeti balesetek száma	Öngyilkosságok száma	Emberölések száma
Ausztria	2002-2011	757883	26735 (3,53%)	922 (0,12%)	13516 (1,78%)	542 (0,07%)
Belgium	2003-2009	719457	33063 (4,60%)	418 (0,06%)	15927 (2,21%)	1131 (0,16%)
Bulgária	2005-2011	776830	16096 (2,07%)	1194 (0,15%)	6324 (0,81%)	958 (0,12%)
Horvátország	2000-2011	614913	23407 (3,81%)	1157 (0,19%)	9932 (1,62%)	866 (0,14%)
Ciprus	2004-2011	42032	2200 (5,23%)	162 (0,39%)	204 (0,49%)	88 (0,21%)
Cseh Köztársaság	2000-2011	1286540	53038 (4,12%)	2531 (0,20%)	18394 (1,43%)	1335 (0,10%)
Dánia	2000-2011	666327	20802 (3,12%)	521 (0,08%)	7723 (1,16%)	565 (0,08%)
Észtország	2000-2011	206911	13517 (6,53%)	2254 (1,09%)	3540 (1,71%)	1426 (0,69%)
Finnország	2000-2011	589421	34883 (5,92%)	2679 (0,45%)	12639 (2,14%)	1389 (0,24%)
Franciaország	2000-2009	5292490	299706 (5,66%)	5234 (0,10%)	116147 (2,19%)	4767 (0,09%)
Németország	2000-2011	10070329	237076 (2,35%)	3909 (0,04%)	113590 (1,13%)	5369 (0,05%)
Magyarországon	2000-2011	1588897	62257 (3,92%)	4680 (0,29%)	32023 (2,02%)	2339 (0,15%)
Izland	2000-2009	18697	720 (3,85%)	26 (0,14%)	353 (1,89%)	24 (0,13%)
Írország	2007-2010	112411	4300 (3,83%)	182 (0,16%)	1977 (1,76%)	177 (0,16%)
Olaszország	2003,2006-2010	3474915	100779 (2,90%)	1458 (0,04%)	23416 (0,67%)	3223 (0,09%)
Lettország	2000-2010	352156	22770 (6,47%)	3995 (1,13%)	6747 (1,92%)	2530 (0,72%)
Litvánia	2000-2010	464940	34040 (7,32%)	7144 (1,54%)	14236 (3,06%)	3002 (0,65%)
Luxemburg	2000-2011	43269	1950 (4,51%)	29 (0,07%)	722 (1,67%)	68 (0,16%)
Málta	2000-2011	37301	1131 (3,03%)	82 (0,22%)	288 (0,77%)	43 (0,12%)
Hollandia	2000-2011	1647714	44048 (2,67%)	439 (0,03%)	18261 (1,11%)	1954 (0,12%)
Norvégia	2000-2011	506364	22370 (4,42%)	655 (0,13%)	6390 (1,26%)	522 (0,10%)
Lengyelország	2000-2011	4453001	190018 (4,27%)	13216 (0,30%)	71398 (1,60%)	6512 (0,15%)
Portugália	2002-2003, 2007-2011	738899	18730 (2,53%)	307 (0,04%)	7579 (1,03%)	942 (0,13%)
Moldovai Köztársaság	2000-2011	505743	28005 (5,54%)	4157 (0,82%)	7251 (1,43%)	3539 (0,70%)
Románia	2000-2011	3105528	104756 (3,37%)	11406 (0,37%)	32351 (1,04%)	7307 (0,24%)
Szerbia	2000-2011	1239418	20742 (1,67%)	1113 (0,09%)	16538 (1,33%)	1954 (0,16%)
Szlovákia	2000-2010	580472	17601 (3,03%)	2578 (0,44%)	6072 (1,05%)	819 (0,14%)
Szlovénia	2000-2010	205027	10308 (5,03%)	533 (0,26%)	5530 (2,70%)	220 (0,11%)
Spanyolország	2000-2011	4531311	143176 (3,16%)	2855 (0,06%)	40079 (0,88%)	4765 (0,11%)
Svédország	2000-2010	1013581	34727 (3,43%)	1567 (0,15%)	12888 (1,27%)	961 (0,09%)
Macedónia	2006-2010	95379	2185 (2,29%)	63 (0,07%)	775 (0,81%)	212 (0,22%)
Egyesült Királyság	2001-2010	5840169	142705 (2,44%)	2729 (0,05%)	41283 (0,71%)	2313 (0,04%)
<b>Összesen</b>		<b>51578325 (100%)</b>	<b>176784 (1 (3,43%))</b>	<b>80195 (0,16%)</b>	<b>664093 (1,29%)</b>	<b>61862 (0,12%)</b>

11. táblázat - A rendkívüli halálesetek megoszlása az összhálalozáshoz képest a vizsgált európai országokban a WHO adatbázisa alapján (2000-2011.)

A vizsgált periódus alatt a rendkívüli halálesetek közül 80.195 (3,12%) eset volt a környezeti baleset csoportba sorolható, 1.767.841 (68,68%) tartozott az egyéb balesetek közé, 664.093 (25,8%) volt öngyilkosság és 61.862 (2,4%) emberölés. A WHO adatbázisa alapján összesen 1.848.036 haláleset tartozott a baleseti halál kategóriába, ami az összes rendkívüli haláleset 71,80%-a (12. táblázat).

Kiválasztott országok	Halálos környezeti balesetek		Egyéb halálos balesetek		Összes halálos baleset	
	Fő	%	Fő	%	Fő	%
Ausztria	922	2,21%	26735	64,09%	27657	66,30%
Belgium	418	0,83%	33063	65,42%	33481	66,25%
Bulgária	1194	4,86%	16096	65,51%	17290	70,36%
Horvátország	1157	3,27%	23407	66,19%	24564	69,46%
Ciprus	162	6,10%	2200	82,89%	2362	89,00%
Cseh Köztársaság	2531	3,36%	53038	70,44%	55569	73,80%
Dánia	521	1,76%	20802	70,25%	21323	72,01%
Észtország	2254	10,87%	13517	65,18%	15771	76,05%
Finnország	2679	5,19%	34883	67,62%	37562	72,81%
Franciaország	5234	1,23%	299706	70,38%	304940	71,61%
Németország	3909	1,09%	237076	65,86%	240985	66,95%
Magyarországon	4680	4,62%	62257	61,46%	66937	66,08%
Izland	26	2,32%	720	64,11%	746	66,43%
Írország	182	2,74%	4300	64,80%	4482	67,54%
Olaszország	1458	1,13%	100779	78,20%	102237	79,33%
Lettország	3995	11,08%	22770	63,18%	26765	74,26%
Litvánia	7144	12,23%	34040	58,27%	41184	70,49%
Luxemburg	29	1,05%	1950	70,42%	1979	71,47%
Málta	82	5,31%	1131	73,25%	1213	78,56%
Hollandia	439	0,68%	44048	68,08%	44487	68,76%
Norvégia	655	2,19%	22370	74,72%	23025	76,91%
Lengyelország	13216	4,70%	190018	67,59%	203234	72,29%
Portugália	307	1,11%	18730	67,97%	19037	69,08%
Moldovai Köztársaság	4157	9,68%	28005	65,20%	32162	74,88%
Románia	11406	7,32%	104756	67,23%	116162	74,55%
Szerbia	1113	2,76%	20742	51,41%	21855	54,17%
Szlovákia	2578	9,52%	17601	65,02%	20179	74,54%
Szlovénia	533	3,21%	10308	62,13%	10841	65,34%
Spanyolország	2855	1,50%	143176	75,01%	146031	76,51%
Svédország	1567	3,13%	34727	69,26%	36294	72,38%
Macedónia	63	1,95%	2185	67,54%	2248	69,49%
Egyesült Királyság	2729	1,44%	142705	75,49%	145434	76,94%
<b>Összes ország</b>	<b>80195</b>	<b>3,12%</b>	<b>1767841</b>	<b>68,68%</b>	<b>1848036</b>	<b>71,80%</b>

12. táblázat - Halálos balesetek aránya a rendkívüli halálesetekhez képest.

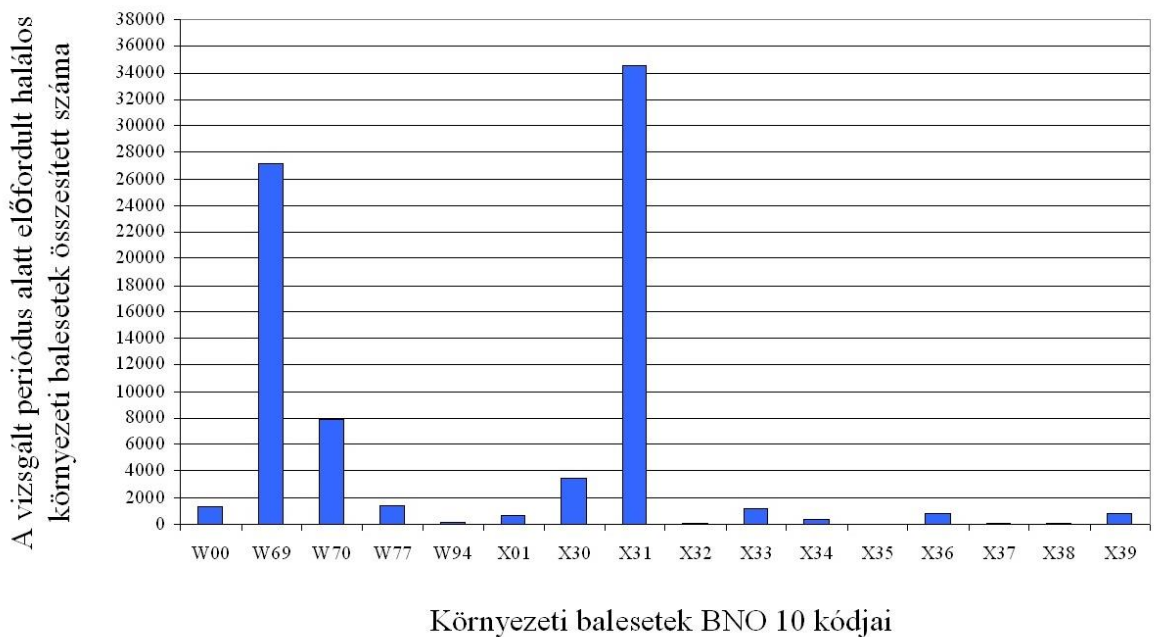
A rendkívüli halálesetek közül a környezeti balesetek legmagasabb arányban, Észtországban (10,87%), Lettországban (11,08%) és Litvániában (12,23%) fordultak elő, legalacsonyabb arányban, Hollandiában (0,68%). Az egyéb balesetek aránya a rendkívüli halálesetekhez képest Cipruson (82,98%), Olaszországban (78,2%) és az Egyesült Királyságban (75,49%) volt a legmagasabb (49. ábra).



49. ábra - A halálos környezeti balesetek előfordulása az összes halálos balesethez viszonyítva a vizsgált országokban.

A környezeti balesetek és az egyéb balesetek arányának összehasonlítása során megállapítottuk, hogy a 80.195 környezeti baleset az összes baleset 4.34%-át alkotta a 11 éves periódus alatt. Vizsgáltuk a halálos környezeti balesetek rendkívüli halálesetekhez viszonyított arányának tendenciáját, illetve a teljes halálozáshoz viszonyított arányát. Növekvő tendencia volt megfigyelhető 2000 és 2004 között, majd a számok csökkenni kezdtek 2005. évtől. A legalacsonyabb arány 2008-ban és 2009-ben volt, 2010-től ismét növekedést mutatott.

A vizsgált halálokokat tekintve a kihülés volt a leggyakoribb halálhoz vezető környezeti baleset (43,02% a környezeti balesetek közül, 1,34% a rendkívüli halálesetek közül), melyet a vízbefulladás természetes vízben követett (33,97% a környezeti balesetek közül, 1,06% a rendkívüli halálesetek közül). A legkevesebb haláleset a környezeti baleseteken belül vulkánkitörés miatt (kevesebb, mint 0,01%), napsugárzás által okozta ártalom miatt (0,08%), árvíz (0,13%), illetve elemi csapás jellegű vihar (0,14%) miatt következett be.

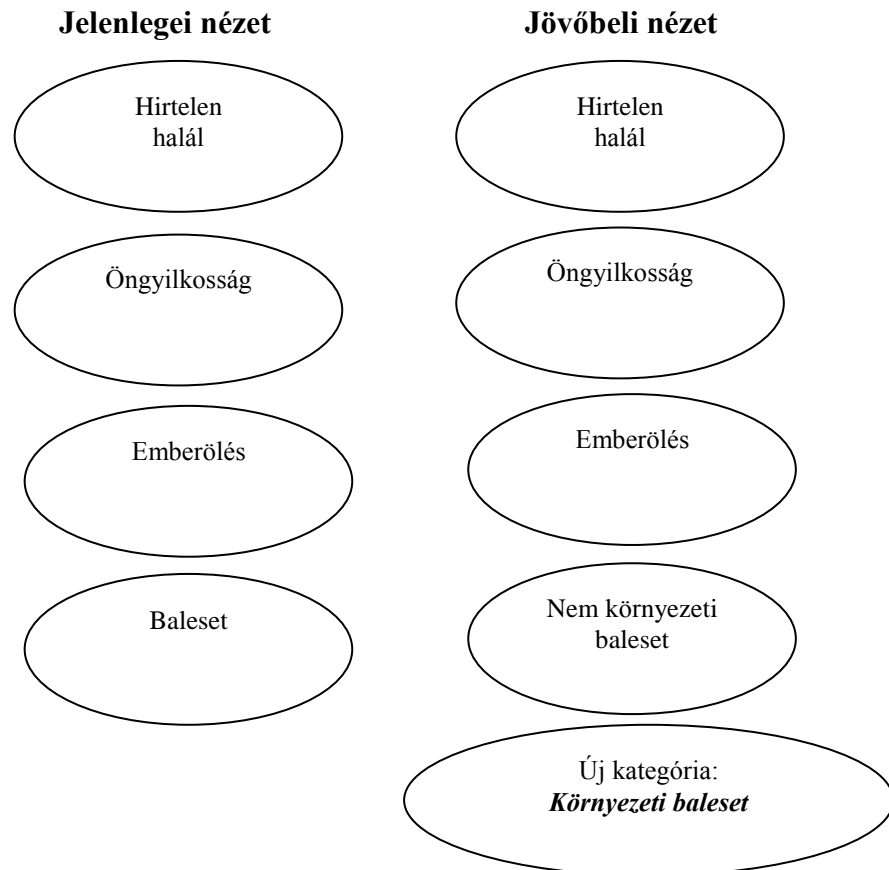


50. ábra - A vizsgált periódus alatt előfordult halálos környezeti balesetek összesített száma és megoszlása halálokok szerint

Elgondolkodtató, hogy a kihülések nagyobb számban fordultak elő a közép-kelet-európai országokban, például Romániában, Magyarországon, a Balti államokban, mint az északi területeken, Norvégiában, Svédországban vagy Dániában. A közép- és kelet-európai országokban a kihülés az összes haláleset 0,09-0,81%-át tette ki, az északi területeken ez az arány 0,02-0,05%, a déli területeken 0,01-0,02% volt. A kihülés, mint környezeti baleset a Balti országokban fordult elő legnagyobb arányban, ami az összhalálozáshoz viszonyítva Észtországban volt a legmagasabb, ahol a teljes mortalitás 0,81%-át tette ki. A déli területeken, mint Spanyolországban, Portugáliában, Olaszországban a kihülések előfordulási aránya közelítőleg megegyezett az északi területeken előfordulóval (50. ábra).



A melegártalmak a környezeti balesetek 4,36%-át alkották. Mint, ahogy az várható, a déli fekvésű országokban jelentősen több halálesetet regisztráltak melegártalmakkal kapcsolatban (Spanyolország: 495 eset, Olaszország: 205 eset, Portugália: 33 eset), mint a legészakibb területeken (Svédország: 9 eset, Norvégia: 8 eset, Finnország: 5 eset).



51. ábra – A halál módok változása – A környezeti baleset új halál módozati kategóriaként került bevezetésre

Az 51. ábrán szemléltettük, hogy a jövőben szükséges lesz egy újabb halál módozat kategória bevezetése, amely a környezeti baleseteket foglalja magában.

## Megbeszélés

A környezet-meteorológiai tényezők, mint potenciális rizikó faktorok a napjainkban tapasztalható klímaváltozás kapcsán különös jelentőséggel bírnak, a morbiditási és mortalitási tendenciákat érdemben befolyásolhatják. A környezeti tényezők hatásai és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggéseinek vizsgálata különböző módszerekkel történhet. Vizsgálataink során epidemiológiai és patomorfológiai elemzéseket, post mortem képalkotó vizsgálatokat, MDCT-angiográfiával kombinált korróziós technikát alkalmaztunk, genetikai vizsgálatokat végeztünk. Az alkalmazott virtuális post mortem kardiovaszkuláris diagnosztika, a koszorúverőerek kvalitatív és kvantitatív elemzése lehetővé teszi a koszorúverőér-rendszer egészének, az anasztomózisoknak, a stentelt koszorúverőereknek a megítélését, a kardiológiai intervenciók szövödményeinek az értékelését.

A post mortem morfológiai vizsgálatok eredményei meghatározhatják nemcsak az igazságügyi orvostan szakterületéhez kötődő laboratóriumi elemzések irányát és céljait, hanem hozzájárulhatnak a klinikai diagnosztika és terápia fejlődéséhez is. Vizsgálati eredményeink azt mutatták, hogy a környezeti tényezők alapvető hatással vannak az emberi életre, egészségre és halálozásra, ezért a rizikócsoportok kiválasztása, a rizikó faktorok elemzése különös jelentőséggel bír az igazságügyi orvostanban. A környezet-meteorológiai tényezők jelentőségének felismerése azon paradigmaváltáshoz vezet, mely újszerű szemlélettel, a mortalitási tendenciák felismerésével vezet a hatékony prevenciók kidolgozásához. Az eredményeink arra utalnak, hogy az éghajlati környezet megváltozása befolyásolja a szív- és érrendszeri eredetű megbetegedés előfordulását és az általa kiváltott mortalitás alakulását. A 60 évnél idősebb korosztály a hideg napokon fokozottabban van veszélyben a hirtelen halállal szemben, mint a fiatalabbak. Európában, az USA-ban, Kínában és Japánban végzett vizsgálatok egybehangzóan azt mutatták, hogy az alacsony hőmérséklet esetén a kardiovaszkuláris mortalitás nő [Nakaji et al., 2004.; Kloner et al., 1999.; Vuori, 1987.; Boyer et al., 2005; Hajat et al., 2007.; Braga et al., 2002.]. A világszerte megfigyelhető klíma- és környezetváltozás különböző módon lehet hatással az emberi szervezet működésére [McMichael et al., 2006.; Davis et al., 2003; Kovats et al., 2001.]. Számos tanulmány

igazolta, hogy a szív- és érrendszeri halálozás jellegzetes szezonális eloszlást mutat [Kovats et al., 2004.; Simon et al., 2005.; Arntz et al., 2000.; Weerasinghe et al., 2002.], valamint, hogy az iszkémiás szívbetegek halálozása és a napi átlaghőmérséklet között fordított összefüggés van [Mercer, 2003.; Donaldson et al., 1998.; Gyllerup et al., 1993.; McMichael et al., 2008.a].

Az utóbbi időben számos hipotézis látott napvilágot a hideg indukálta szívhalál kórélettani hátterének magyarázatra. Az alacsony környezeti hőmérséklet, illetve a száraz hideg levegő belégzése indukálja a szimpatikus idegrendszert, valamint a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert is [Lee et al., 2014.; Binti et al., 2011.]. A véráramba kerülő katekolaminok, angiotenzin II és kortikoszteroid hormonok jól ismert hatása a vérnyomás emelkedés. A miokardiális hipoxia a megnövekedett utóterheléssel párosítva jelentősen megnöveli a halálos kimenetelű aritmiák, mint a kamrai aritmia előfordulási valószínűségét. Összefüggés van a magas vérnyomás és a szívizom hipertrófia között, bár a hideg indukálta szívmeagnagyobbodás jobban magyarázható a mitogén jelátviteli útvonal aktivitásával, melynek fontos része a c-myc thyroid hormon által indukált jelpályája [La Cava et al., 1994.; Bello Roufai et al., 2007.]. Különböző alvadási faktorok patológiás eltéréseket mutathatnak a hidegnek kitett egyéneknél, hozzájárulva az infarktuszok, vagy agyér katasztrófák kialakulásához [Bøkenes et al., 2000.].

Több lehetséges mechanizmust feltételezhető, mely növelheti a hideg környezeti hőmérséklet hatására bekövetkező szívinfarktuszok, illetve szív és érrendszeri eredetű halálozás valószínűségét, amikor a hideg kiváltotta stressz a szimpatikus idegrendszer aktivációjához és vérnyomás emelkedéshez vezet, ezen kívül hideg indukálta szívnagyobbodás, megnövekedett vér viszkozitás, illetve emelkedett trombocita szám is kialakulhat [Elwood et al., 1993.; Sun, 2011.; Goggins et al., 2013.]. Hideg hatására emelkedik a vérplazmában található renin aktivitása és az angiotenzin II képződés, ami azt mutatja, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiváltsága fokozódik a hideg miatt [Sun, 2006.]. A nitrogén-oxid, ami a szervezet egy igen fontos vazodilatátora, befolyásolja a vérnyomást és az endothel sejtek működését, és a NO csökkenése is vérnyomás növekedéshez vezet [Sun et al., 2003.]. Az endotelin az endothel sejtek által termelt, erős vazokonstriktor hatású fehérjék, melyek fontos szerepet töltenek be a

kapilláris nyomás, a vérnyomás, a szívizom kontrakció, valamint a szervezet folyadékelszívásának szabályozásában [Abassi et al., 2001.; Chen et Sun, 2006.].

Az időjárási tényezők nagy figyelmet kapnak a hirtelen szívhalál vizsgálata során, mivel egyre több összefüggést tárnak fel a környezetmeteorológiai paraméterek változása és a szívhalál előfordulási gyakorisága között [Cagle et Hubbard, 2005.; Haines et al., 2006.]. Megfigyelték a csökkenő hőmérséklet és a halálozás kapcsolatát [Vuori, 1987.; Davis et al., 2003.; Kovats et al., 2004.; Boyer et al., 2005.]. Több tanulmány igazolta, hogy a kardiovaszkuláris halálozás szezonális eloszlást mutat [Gyllerup et al., 1993.; Gyllerup, 2000.; Hajat et al., 2007.]. Korábbi vizsgálatok azt is kimutatták, hogy összefüggés figyelhető meg a Budapest közigazgatási területén bekövetkező kardiovaszkuláris halálozás és a napi átlaghőmérséklet között. Eredményeink is igazolták a szezonális megoszlást.

A kórházba kerülő szívinfarktusos betegek száma és az időjárási paraméterek közötti összefüggést vizsgálatok igazolják [Spencer et al., 1998.; Weerasinghe et al., 2002.; Kloner, 2006.], amikor jellemzően a téli hónapokban, illetve hideg idő hatására megnő az előforduló esetek száma. Magyarország felett évente több mint 200 front halad át. A legkevesebb frontáthaladást augusztusban történik, amikor az infarktusos esetek száma a legalacsonyabb [Kriszbacher et al., 2009.]. A terápiás lehetőségek gyors fejlődése ellenére, a hirtelen szívhalál továbbra is a vezető halálokok között szerepel világszerte [Kelly et al., 2012.; Lamon-Fava et al., 2009.]. Az 50 évnél idősebbek körében a szívkoszorúér-betegség és az ezzel társuló krónikus iszkémiás szívbetegség a hirtelen szívhalál 75-80%-ának oka [Israel, 2014.]. A tartós szívizom iszkémia számos mechanizmus által vezethet kamrai tachiaritmiákhoz [Kolettis, 2013.]. A hipoxia következtében elhalt szívizomszövetek remodellingje során képződő kötőszövetes aritmogén gócok rontják a szív elektromos aktivitását, ezzel jelentős szerepet játszanak a vezetési zavarok és a fatális kimenetelű aritmiák kialakulásában [Cutler et al., 2011.; Flevari et al., 2012.]. A miokardiális hipoxia aritmogén tényező, amely blokkolja a szívizomsejtek plazma membránjában található ion pumpák működését, és rontja az ionszűrő átteresztő képességét [Kolettis, 2013.].

Az endokrin rendszerben bekövetkező hideg indukálta változások rizikó faktornak tekinthetők [Sun et al., 1997.], melyek a vérnyomás emelése, illetve a szív

megerhelése révén vezethetnek halálos aritmiákhoz. A hideg egy másik jelentős hatása a hemosztázis befolyásolása lehet. A koaguláció fokozódása növelheti a trombózisok, illetve koszorús erek vérrögös elzáródásának valószínűségét. A fibrinogén plazma szintjét magasabbnak mérték a hideg hónapokban, mint melegben, valamint az alfa 2 makroglobulin, ami egy fibrinolízist gátló fehérje szintje hideg hatására szintén emelkedik. A vérlemezkék száma is emelkedést mutatott, és az adenzin-difoszfáttal szembeni érzékenységük, mely aktiválódásukhoz szükséges, szintén fokozódott [Elwood et al., 1993.].

Munkacsoportunkkal nemzetközi együttműködésben is vizsgáltuk a kardiovaszkuláris eredetű hirtelen és váratlan haláleseteket, és megerősítettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, amelyek szerint a hirtelen halál legjelentősebb oka a krónikus iszkémiás szívbetegség [Furberg et al., 1977.; Mercer, 2003.; Kloner, 2006.; Barnett et al., 2008.]. Az ateroszklerózis a legtöbb szívbetegség háttérében kimutatható, az ISZB esetekben, továbbá az akut miokardiális infarktuszban vagy aneurizmákban is. Eredményeinkből azt a következtetést vontuk le, hogy korreláció figyelhető meg a téli periódusban előforduló halálesetek és az idős életkor között. A hideg környezeti hőmérséklet jelentős rizikó faktor lehet a hatvan év fölötti emberek számára. Mások vizsgálatai is hasonló eredménnyel zárultak, miszerint az idősebbek érzékenyebbek a hidegre [Xuan le et al., 2014.]. Ennek magyarázatára szolgál, hogy idős korban többféle betegség együttes előfordulása esetén, mely több szervrendszer károsodott működésével jár, a homeosztázis fenntartása a változó környezeti paraméterekkel szemben már nem mindig megfelelő. Azokban az országokban, ahol a legrosszabb a házak hőmegtartó képessége, (Portugália, Görögország, Anglia) a legmagasabb téli halálozás aránya, amiből következik, hogy a lakások szigetelésének és fűtésének fejlesztése hozzájárulhatna a halálesetek csökkentéséhez [Healy, 2003.].

Eredményeinkkel ellentétben, több kutatócsoport azt találta, hogy a meleg időjárás növeli a halálozások számát [Hajat et al., 2005.; Ishigami et al., 2008.; Almeida et al., 2010.]. Ezekben a vizsgálatokban szintén az idősebb populációt találták érzékenyebbek, viszont a szív- és érrendszeri betegségek mellett a légzőszervi eredetű halálesetek számának emelkedését is kiemelték. Az idős korosztály sérülékenységét a meleg ártalmakkal szemben, a hideg hatáshoz hasonlóan, a nehezen fenntartható homeosztázis irreverzibilis felborulása magyarázhatja.

A post mortem vizsgálatok fontos része a véralkohol koncentráció meghatározása. Az alkoholnak elsősorban a májkárosító hatása fontos, azonban a krónikus alkohol fogyasztás a szív- és érrendszeri betegségek morbiditása és mortalitása szempontjából is rizikó faktorának tekinthető. A hosszú távú alkoholfogyasztás növeli a szervezetet érő oxidatív stresszt, fokozza a gyulladásos citokinek és adhézions molekulák termelését, melyek fokozzák az ateroszklerotikus plakkok növekedését [Carnevale et Nocella, 2012.; George et Figueredo, 2011.].

Munkacsoportunk egy másik vizsgálatában (2001-2010) a tüdőembólia kialakulásának faktorait, epidemiológiai és patomorfológiai sajátosságait, és meteorológiai paramétereket elemeztük. A részletes boncolás a hirtelen, illetve váratlan halálesetekben elengedhetetlen a halál pontos okának megállapításához, különösen a tünetmentes, vagy tünetszegény betegségek esetében [Gong et al., 2013.; Lin et Gill, 2009.; Rosenfeld et al., 2012.]. Hirtelen, illetve váratlan haláleseteknél, továbbá traumát követően is, a post mortem vizsgálatok gyakran tüdőembóliát igazolnak. A tüdőembólia világszerte jelentős népegészségügyi probléma, magas halálozási aránnyal, mivel kb. 25%-ban fatális kimenetelű, valamint gyakran a hirtelen halál a betegség első megnyilvánulási formája [Stein et al., 2005.; Lucena et al., 2009.]. Magyarországon évente átlagosan 130.000 halálesetet regisztrálnak [Statinfo, WHO], melyből a halálos kimenetelű tüdőembóliák évente 1000-1500 esetet tesznek ki. A vénás tromboembóliás betegségek közé a mélyvénás trombózis és a tüdőembólia tartoznak, utóbbi a mélyvénás trombózis következményének tekinthető. A jelenleg használatban lévő irányelvek szerint, a vénás tromboembólia különböző állandó, veleszületett, és átmeneti környezeti faktorok együttes következménye [Konstantinides et al., 2014.]. A vénás tromboembólia lehet járulékos, szekunder, trombogén rizikófaktorok megléte esetén, mint amilyenek a tüdőembóliát megelőző műtétek, egyéb sérülések, immobilizáció, terhesség, fogamzásgátló szedése, hormonpótló terápia, malignus betegségek [Bartholomew et al., 2011.; Dentali et al., 2011.; Kearon et Akl, 2014.]. A tromboembóliás kórképek a baleseti sérülések vagy sebészi beavatkozások súlyos szövődményei is lehetnek. A vénás tromboembólia megnehezíti a sérültek gyógyulását és növeli a mortalitásukat [Orlik et McVey, 2011.; Stein et al., 2005.; Dentali et al., 2009.]. Vizsgálatainkkal megerősítettük azokat az eredményeket, melyek szerint a tüdőembóliák nagy része az alsó végtag mélyvénának, vagy a kismedencei plexusnak a

vérrögösödéseiből származnak [Lucena et al., 2009.; Meral et al., 2005.; Dentali et al., 2011.]. Az eseteink 59,1%-ában az embólia forrás az alsó végtagok mélyvénás rendszerében, leggyakrabban az iliofemorális vénékban volt feltárható, ami a klinikai adatok szerint a legrosszabb prognózisú mélyvénás trombózis típus [Jenkins at Michael, 2014.].

A tüdőartériák embóliás elzáródása többféle pathofiziológiai válaszreakciót vált ki. Az artériák elzáródása következtében a jobb szív fél nyomásterhelése fokozódik, a szívmok megfeszülnek, nő a kamra falában a nyomás, nő a szívfrekvencia, a koronáriák perfúziója pedig csökken. A jobb kamrai diszfunkció fokozódásának mértéke korrelációt mutat a mortalitással [Bilora et al., 2001.]. Biomechanikai kutatás mutatta ki, hogy a proximális arteriolák elzáródása, kisebb átmérőjük ellenére nagyobb mértékben fokozza a tüdő vaszkuláris rezisztenciáját, mint a nagyobb, centrálisabb artériák elzáródásai [Clark et al., 2011.]. A vénás tromboembólia gyakori komplikáció a sérülés után gyógyuló betegek körében, és jelentősen befolyásolja a trauma miatti halálozást [Menaker et al., 2009.]. Annak ellenére, hogy a tüdőembólia kialakulása a baleseti sérüléseket követő ötödik és hetedik nap között történik általában, Menaker és munkatársai [Menaker et al., 2009.] azt állapították meg, hogy a tüdőembóliát a betegek 37%-ánál az első négy napban diagnosztizálták. Öztuna és munkatársai [Öztuna et al., 2008.] jelentős különbséget találtak a tüdőembólia tüneteinek megjelenési ideje és a diagnózis felállításának ideje között. A kettő között letelt idő  $5.5 \pm 10.6$  nap volt a sebészeti eseteknél, és  $10.9 \pm 12.6$  nap a nem-sebészeti eseteknél. Anyagunkban a traumás betegek 17,7% halt meg a sérülést követően az első hét napon belül, és 82,3%-ban a tüdőembólia egy hetes túlélést követően alakult ki. Feldolgozott eseteink 82%-ában alkalmaztak tromboprofilaxist a sérülés után, ennek ellenére a tüdőembólia bekövetkezett.

A klímaváltozás felveti a kérdést, hogy a különböző meteorológiai paraméterek tekinthetőek-e, mint az egyes betegségek rizikófaktorai, például befolyásolhatják-e a tromboembólia kialakulását. A különböző éghajlati és szezonális tényezők komplex biológiai hatással vannak az emberi szervezetre [Braga et al., 2002.; Cagle et Hubbard, 2005.; Gyllerup, 2000.; McMichael et al., 2006.]. Az irodalmi adatok azt mutatják, hogy az időjárási változások szerepet játszhatnak a vénás tromboembóliás betegségek [Stein et al., 2005.; Boulay et al., 2001.], így a tüdőembólia előfordulásában is [Öztuna

et al., 2008.; Gallerani et al., 2007.]. A tromboembóliás kórképek, a tüdőembólia előfordulása havi, ill. szezonális ingadozást mutat [Boulay et al., 2001; Dentali et al. 2011; Gallerani et al., 2004.; Kosačka et al., 2015.; Staskiewicz et al., 2011.; Manfredini et al., 2009.; Öztuna et al., 2008.], és a napi, ill. éves ritmussal is összefüggésben áll [Cox, 1955.]. Más eredmények viszont azt mutatták, hogy egyéb meteorológiai és környezeti tényezők, mint pl. a páratartalom [Öztuna et al., 2008.; Staskiewicz et al., 2010.], a levegő minősége és a levegőszennyezés [Clauss et al., 2005.] is hatással lehetnek a kórkép előfordulására.

A légköri nyomás emberi szervezetre gyakorolt hatásait kutatócsoport vizsgálta [Staskiewicz et al., 2010.]. de Takats és munkatársai [de Takáts et al., 1940.] számoltak be arról, hogy a tüdőembóliás esetek előfordulási gyakorisága magasabb volt a tavaszi hónapokban, illetve az olyan időszakokban, amikor alacsonyabb volt a légnyomás. Meral és munkatársai [Meral et al., 2005.] szintén a tüdőembóliás esetek tavaszi hónapokban való gyakoribb előfordulását állapították meg, amikor alacsonyabb volt az átlagos középnyomás. Staskiewicz és munkatársai [Staskiewicz et al., 2010.] súlyosabb tüdőembóliás esetekkel találkoztak azokban az időszakokban, amikor alacsonyabb volt a légnyomás, azonban a vizsgálatuk során a tüdőembóliák előfordulásában nem találtak szignifikáns szezonális különbségeket. A tüdőembólia kialakulása és a légnyomás kapcsolatának tisztázására végzett ex vivo kísérletek mutatták, hogy csökkentett nyomás esetében a humán vérlemezkék aggregációja fokozódik, ill. a trombin szintjének jelentős emelkedése is előfordul [Murayama et Kumaroo, 1986.]. Nimako és munkatársai [Nimako et al., 2012.] megfigyelték az idiopátiás tüdőembóliás esetek szezonális eloszlását, mely összefüggést mutatott a csökkenő légnyomással és az emelkedő középhőmérséklettel.

További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a meteorológiai tényezők valós veszélyt jelentenek-e, vagy csak közvetett módon járulnak hozzá a tüdőembóliás betegek halálozásához. A statisztikai számításokban (Bayes-tételt alkalmazva) azt az eredményt kaptuk, hogy a hideg hőmérséklet növeli a halálos kimenetelű tüdőembólia kialakulási esélyét. Vizsgálati periódusunkban a havi átlaghőmérséklet 0,2 °C és 22,9 °C között volt. Továbbá az emelkedő légnyomás a tüdőembóliás halálozás valószínűségének növekedését okozza. A légnyomásváltozás hatása sokkal kevésbé volt kifejezett az erőszakos halál eseteiben, mint a természetes eredetű halálozások



között. Azt a következtetést vontuk le, hogy a napi átlaghőmérséklet gyors csökkenése és a növekvő légnyomás a tüdőembólia rizikó faktorának tekinthető. Megállapítottuk, hogy a regisztrált fatális tüdőembóliás esetek az idő függvényében hatványfüggvényviselkedést mutatnak. Vizsgálatunkban meghatároztuk a tüdőembóliás halálesetek fő meteorológiai rizikófaktorait a Bayes statisztikai modellen alapuló Cox-folyamat segítségével. Az ebben a tanulmányban kidolgozott matematikai modell lehetőséget ad, hogy más epidemiológiai vizsgálatokban is feltárjuk a szignifikáns kapcsolatokat a különböző idősorok között.

Kiemelten fontosnak tartjuk azokat a kutatásokat, amelyek a szív- és érrendszeri megbetegedések genetikai hátterét tárják fel, és vizsgálatainkkal igyekeztünk az ezzel kapcsolatos ismereteket bővíteni a hazai hirtelen halálesetekre vonatkoztatva. A genetikai markerek befolyásolhatják a szívizom szerkezetének átalakulását, továbbá az ingerületkeltés, a kalcium körforgás és a szív génexpresszió transzkripcionális szabályozásának elégtelenségét, és a szabályozó mikroRNS-ek zavart expresszióját is okozzák [Morita et al., 2005.; Carè et al., 2007.]. Olyan kandidáns gének kerültek azonosítására, amelyeknek mutációi és polimorfizmusai összefüggésbe hozhatók a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásával. Vizsgálatok mutattak rá a szív feszültségfüggő ioncsatornáit, plazmamembrán receptorait és sejten belüli jelátviteli fehérjéit kódoló gének ritka vagy gyakori változatainak szerepére [Han et al., 2011.; Klaver et al., 2011.; Francia et al., 2013.; Miller et al., 2014.].

Amióta ismertek az ioncsatorna betegségek, a szív feszültségfüggő nátrium csatornájának (Nav1.5)  $\alpha$  alegységét kódoló SCN5A gén számtalan mutációja és változata mutatott összefüggést különböző aritmia szindrómákkal, mint a Brugada szindróma [Zeng et al., 2013.], a sick sinus szindróma [Nakajima et al., 2013.], az aritmogén hosszú QT-szindróma [Zhang et al., 2014.], ill. a szívinfarktus során kialakuló kamrafibrillációra való hajlam [Boehringer et al., 2014.]. A hármas kromoszóma p21-e lokuszán helyezkedik el az SCN5A gén [George et al., 1995.]. A feszültségfüggő nátriumcsatorna egy alfa és két béta alegységből áll [Catterall, 2000.]. A  $\beta$ -alegység modulálja a csatorna kinetikáját és feszültségfüggését, míg az  $\alpha$ -alegység négy doméndől áll (D1-D4), melyek egyenként hat transzmembrán szegmensből állnak (S1-S6). Az ötödik és hatodik szegmensek vesznek részt a csatorna belsejét képező pórus régió alkotásában. Az  $\alpha$ -alegység szerkezete alapján tíz, különböző típusú Navcsatorna különíthető el, melyek közül az Nav 1.5 található a szívizomban. A

csatornának négy fő működési állapota különíthető el, ezek a nyugalmi állapot, a nyitott állapot, az inaktivált állapot és a lassú inaktivált állapot [Patlak, 1991.].

Az SCN5A gén mutációja miatt a csatorna fehérje változása a nátriumion sejtbe történő fokozott beáramlását eredményezheti. A génmutáció a csatorna késői inaktiválódását és újrainyúlását okozhatja, aminek következtében a szívizom repolarizációja megnyúlik, az EKG-n a QT szakasz meghosszabbodik. A megnyúlt repolarizáció celluláris szinten korai utódepolarizáció kialakulását teszi lehetővé, ami a kamrai ritmuszavar kialakulásának celluláris elektrofiziológiai triggerere [Roberts, 2006.]. A hosszú QT szindróma hármastípusának hátterében mutattak ki ilyen eltéréseket. Brugada szindrómában mutációk következtében a csatornák funkcióvesztéses változatai alakulnak ki, gyorsabb lesz a csatorna inaktivációja, melynek következtében sok, gyors depolarizáció követi egymást és vezet fibrillációhoz, aritmiákhoz és hirtelen halálhoz [Shah et al., 2005.]. Bár a legtöbb SCN5A génben található mutáció hibás fehérje szerkezetet, így módosult szerkezetű ioncsatornát okoz, a gén promóterében és intronikus szakaszán található egy pontos nukleotid polimorfizmusok összefüggésbe hozhatóak ritmuszavarokkal és hirtelen halállal [Maekawa et al., 2005.; Albert et al., 2010.; Park et al., 2012.; Son et al., 2013.].

A szív szarkoplazmatikus retikulumán található kalcium csatorna, a 2. típusú rianodin receptor génjének mutációit kimutatták katekolaminerg polimorf kamrai tachicardiában és familiáris aritmogén kamrai diszpláziában [Blayney et al., 2009.; Ran et al., 2010.; Arakawa et al., 2015.]. A rianodin receptor 2 (RyR2) olyan fehérje, amely a rianodin receptor család tagjai közül specifikusan a szívizom sejtekben található. A fehérjét kódoló RYR2 gén az egyes kromoszóma q43-as lokuszán helyezkedik el. A RyR2, funkció tekintetében a szarkoplazmás retikulum membránjában elhelyezkedő, magas átteresztő képességű  $\text{Ca}^{2+}$  csatorna. Szerkezetileg homotetramert képez, négy identikus 560 kD molekulasúlyú polipeptid alegységből felépülő fehérje-komplex. Az alegységek C-terminusa közelében 24 transzmembrán régió van, melyek együttesen képezik a csatorna-pórusát, és az N-terminusuk nagy hidrofil citoplazmatikus régiót alkotnak [Franzini-Armstrong et al., 1997.; Bers et al., 1999.], mely nagy mennyiségben  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadítását eredményezi az szarkoplazmás retikulum  $\text{Ca}^{2+}$  raktáraiból [Coronado et al., 1994.].

A nitrogén-oxid szintáz adaptor fehérje 1 (NOS1AP) emberben az egyes kromoszóma q23.3-as lokuszán található, a NOS1AP génen kódolódik, mely 10 exont tartalmaz [Seki et al., 1997.; Xu et al., 2005.]. A NOS1AP a citoszolban található, a neuronális nitrogén-oxid szintáz (nNOS, vagy NOS1) chaperon fehérjéjének tekinthető, mely C-terminális PDZ-kötő doménnel rendelkezik, ami szabályozza az nNOS-sal való kölcsönhatását, valamint egy N-terminális foszfortirozin kötő (PTB) doménnel, mely a kis monomer G fehérjét, a Dexas 1-et köti. A NOS1AP gén polimorfizmusai genetikai asszociáció vizsgálatokban összefüggést mutatnak a QT idő abnormalitásaival és a hirtelen szívhalállal [Kao et al., 2009.; Arking et al., 2011.]. A NOS1AP fehérjének a szív akciós potenciáljának kialakulásában és a repolarizációban lehet szerepe. A gén egyes polimorfizmusai tovább növelik a QT idő megnyújtását, valamint a halálozási arányt is kalcium csatorna blokkolót szedő betegekben [van Noord et al., 2009.; Treuer et Gonzalez, 2014.]. A nitrogén-oxid (NO) konstitutívan képződhet nemcsak az endothel sejtekben, hanem az nNOS által a szívizom sejtjeiben is.

A szívizom-összehúzódás kapcsán a membrán depolarizáció hatására a plazma membránban található L-típusú feszültségfüggő kalcium-csatornákon kalcium beáramlás történik, a szarkoplazmatikus retikulum membránján elhelyezkedő RyR2-höz kötődnek a kalcium-ionok. A RyR2-n keresztül a szarkoplazmás retikulumból a citoszolba a  $Ca^{2+}$  kötés hatására további  $Ca^{2+}$  felszabadulás történik, és a citoplazmába kerülő  $Ca^{2+}$  jelentős hányada a troponin  $Ca^{2+}$ -kötőhelyeihez kapcsolódik, majd aktiválja az aktomiozin keresztkötéseket. A szívelégtelenségben a diasztolé során a  $Ca^{2+}$  szivárgás a RyR2-n keresztül az egyik súlyos patofiziológiás probléma. A spontán  $Ca^{2+}$  kiáramlás a diasztolé alatt nemcsak csökkenti a szarkoplazmatikus retikulum  $Ca^{2+}$  tartalmát, hanem késői utódepolarizációt is eredményez, ami akár halálos kimenetelű aritmiákhoz vezet [Tateishi et al., 2009.; Ran et al., 2010.]. Az nNOS jelen van a szív szarkoplazmás retikulumában is, ami arra utal, hogy ez az izoforma modulálhatja az ioncsatornákat, vagy transzportereket, melyek részt vesznek a  $Ca^{2+}$  körforgásában és így a szívizom sejtek összehúzódásában is [Sears et al., 2003; Chang et al., 2008.].

A szívizom hipertrófia, a fibrózis és az artéria falak átalakulásának szabályozásában a TGF $\beta$  jelátviteli út tagjai vesznek részt. A transforming growth factor- $\beta$  receptor-2 (TGFBR2) génjében található variánsok kóros szerepét kimutatták aorta aneurizmákban [Baas et al., 2010.], Kawasaki-betegségben [Choi et al., 2012.] és koszorúér-betegség

miatti hirtelen szívmegállásban is [Tseng et al., 2009; Lin et al., 1992.]. A receptor fehérje a sejtmembránban heterodimer komplexet képez egy másik receptor fehérjével, és a transforming growth faktor béta (TGF $\beta$ ) megkötésére képes. A TGF $\beta$  a legtöbb sejt típus által szekretált fehérje, mely számos extracelluláris mátrixot (ECM) alkotó fehérje (kollagén, laminin, fibronectin, proteoglikánok) és a connective tissue growth factor (CTGF) szintéziséért felelős [Gore-Hyer et al., 2002.; Okada et al., 2005.]. A TGF $\beta$  három izoformája ismert, a TGF $\beta$ 2 mindhárom kötésére képes [Ten Dijke et Arthur, 2007.; Massague, 1998.]. A TGF $\beta$  expresszió kimutatható nemcsak a kardiomiocitákból, hanem az extracelluláris mátrixból is mind az embrionális fejlődés, mind a felnőtt élet során [Tseng et al., 2009.]. A TGF $\beta$  család tagjai kifejezettebben indukálódnak infarktusos szívizomban és központi szerepet játszanak az infarktusos terület gyógyulásában, a bal kamra remodelling folyamataiban. Az infarktus után kialakuló, hirtelen halálhoz vezető aritmiák egyik fő kiváltó oka a megváltozott vezetőképesség az elhalt terület határzónájában [Lijnen et al., 2000.]. Kísérleti modell igazolta, hogy a kamra izomzatban kialakuló fibrózis növeli a kamrai aritmiák előfordulási valószínűségét [Morita et Hayashi, 2007.]. A TGF $\beta$ 2R génben előforduló variánsok hatással lehetnek a receptor funkciójára, fokozódik a kollagén és más ECM komponensek szintézise, valamint a fibroblasztok miofibroblaszttá alakulása, és növekedik a fibrózis nagysága, és az infarktus utáni aritmia lehetősége [Eghbali et al., 1991.]. A TGF $\beta$ 2R gén egyéb mutációi a TGF $\beta$  szignál transzdukciós útvonalának elégtelenségéhez vezethet, ami akár Marfan szindróma kialakulását okozhatja [Mizuguchi et al., 2004.].

Az elhízásra és metabolikus szindrómára való hajlammal összefüggésbe hozták a 2. típusú adrenerg receptort, ami közvetíti a szimpatikus aktivációt, valamint génjének polimorfizmusát mutatták ki kardiovaszkuláris betegekben [Kulminski et al., 2010.; Gavin et al., 2011.; Petersen et al., 2011.] és a hirtelen szívhalál hátterében is [Gavin et al., 2011.]. A szimpatikus aktiváció vérnyomás és szívfrekvencia növekedést eredményez, mely hatását az adrenerg receptorok közvetítik a sejtek felé. Az adrenerg receptor  $\beta$ 2 kódolásáért az ADRB2 gén felelős, ami intronokat nem tartalmaz és az ötös kromoszóma q31-32-es lokuszán helyezkedik el [Drysdale et al., 2000.]. A  $\beta$ 2 adrenerg receptorok ingerlése növeli a szív kamráinak kontraktilitását és az ejekciós frakciót [McGraw et al., 1999.; Newton et al., 1999.].

A vaszkuláris simaizom sejteken is elhelyezkednek  $\beta_2$  adrenerg receptorok, melyek aktivációja simaizom dilatációt vált ki. A  $\beta_2$ -es adrenerg receptor egy, a G-fehérje kapcsolt receptorok családjába tartozó, 7-transzmembrán receptor, ami közvetlen kapcsolatban áll egy L típusú kalciumcsatornával. A  $\beta_1$  adrenerg receptor érzékenysége jelentősen csökken szívelégtelenségben, míg a  $\beta_2$  adrenerg receptorok száma viszonylag állandó marad. A  $\beta_2$  adrenerg receptorok aktiválása megemeli az intracelluláris kalcium szintet anélkül, hogy befolyásolná a kalcium-újrafelvételt a szarkoplazmatikus retikulumba, és az emelkedett intracelluláris kalcium a membrán potenciál oszcillációit válthatja ki, ami szívritmuszavarhoz vezethet. A  $\beta_2$  adrenerg receptorok aktiválása a szív elektromos stabilitásának csökkenéséhez és malignus aritmiák kialakulásához vezet [Billman, 2009.].

Tekintettel a kardiovaszkuláris betegségek és a halálozás magas előfordulási arányára, a hirtelen szívhalálra hajlamosító genetikai és epigenetikai markerek és kulcsfontosságú kandidáns gének variánsainak azonosítása fontos kutatási cél [Albert et al., 2010.; Ran et al., 2010.; Klaver et al., 2011.; Jamshidi et al., 2012.; Son et al., 2013.; Zeng et al., 2013.; Boehringer et al., 2014.; Earle et al., 2014.; Treuer et al., 2014.; Zhang et al., 2014.]. Kutatásunkba öt olyan kevésbé vizsgált SNP-t választottunk, amelyek korábbi tanulmányokban asszociációt mutattak a szívhalállal. Ennek érdekében, egy heterogén, kardiovaszkuláris okból meghalt betegcsoportot vizsgáltunk. Az eredményeink azt mutatták, hogy a hirtelen szívhalál bekövetkeztével az SCN5A gén rs11720524 [C/G] intronikus polimorfizmusának CC változata összefüggést mutat, de az asszociáció nem volt szignifikánsnak a többszörös tesztelés miatti korrekció után. Egy post hoc asszociáció vizsgálatot végeztünk el, amely összefüggést mutatott a CC genotípus előfordulása és a krónikus iszkémiás szívbetegségben meghaltak között. Annak alapján, hogy az összes halálokot együtt vizsgálva a statisztikai eredmények értéke gyengébb, mint amit a krónikus iszkémiás szívbetegség esetében kaptunk ( $p = 0,019$  vs.  $0,012$ ,  $OR=1,351$  vs.  $1,455$ ), arra enged következtetni, hogy a CC variáns csak krónikus ischaemiás szívbetegség fennállása esetén növeli a hirtelen halál kockázatát.

Az rs11720524 SNP vizsgálatunkban kimutatott asszociációjához hasonló eredményeket mutattak be korábbi tanulmányban is. Albert és munkatársai [Albert et al., 2010.] írták le elsőként az rs11720524 C allél összefüggését aritmiás és iszkémiás hirtelen szívhalállal ( $p=0,0005$ ,  $OR=1,30$ ). Ugyanennek a polimorfizmusnak a prediktív értékét vizsgálták Son és munkatársai [Son et al., 2013.] egy koreai populációban, ahol

- a kaukázusi populációval ellentétben - a C variáns a minor allél. A rs11720524 polimorfizmus gyakorlati jelentősége még nem tisztázott. Mindazonáltal, az az *in silico* analízis, amit elvégeztünk, feltárta, hogy a védő hatásának gondolt G allél jelenléte létrehoz egy olyan DNS-kötőhelyet, ahova a POU domént tartalmazó transzkripciós faktor Oct-1 bekötődni képes [Imamichi et al., 2014.]. Azt feltételeztük, hogy SCN5A gén expressziójának szintje alacsonyabb a CC genotípust hordozó betegeknél. A gyengébb promoter aktivitást az SCN5A génben már korábban aritmiára hajlamosító tényezőnek írták le [Bezzina et al., 2006.; Yang et al., 2008.]. A hipoxia indukálta miokardiális fibrózis aritmogén tényező [Cutler et al., 2011.; Flevari et al., 2012.; Kolettis, 2013.]. Erős összefüggést találtunk az rs11720524 és rs6599230 SNP-k között ( $D=1,00$ ,  $r^2=0,18$ ). A szinonim rs6599230 SNP-ről kimutatták, hogy az európai populációban a PR távolság rövidülésével áll kapcsolatban [Magnani et al., 2014], míg japán betegeknél a bal kamrai kardiomiopátiával ( $p=0,0003$ ) [Shan et al., 2008.]. Ez az eredmény alátámasztja azt a feltételezésünket, hogy a rs11720524 intronikus polimorfizmus más funkcionális polimorfizmusok marker SNP-je lehet. Annak ellenére, hogy a többi vizsgált polimorfizmust már összefüggésbe hozták a hirtelen szívhalállal [Becker et al., 2009.; Baas et al., 2010.; Kulminski et al., 2010.; Gavin et al., 2011.; Petersen et al., 2011.; Ran et al. 2010.], vizsgálataink kapcsán nem kaptunk ehhez hasonló eredményeket, feltehetően a vizsgált populáció nagy heterogenitása és viszonylagosan alacsonyabb mintaszáma miatt.

A klímaváltozás hatásai és a szélsőséges időjárási körülmények új kihívást jelentenek az igazságügyi orvosszakértők számára a halál okának és módjának pontos megállapításakor. Az egyik tanulmányunkban a környezet-meteorológiai faktorok által okozott haláleseteket vizsgáltuk különböző európai országok mortalitási adatai alapján (2000-2011. évek között). Megállapítottuk, hogy a környezeti balesetek az összes baleset 4,34%-át alkották. Eseteinkben a halál bekövetkezte és valamely meteorológiai faktor között ok-okozati összefüggés volt megállapítható. A szélsőséges időjárás egészségügyi következményei függnek a természetes környezet és a lokális populáció sérülékenységétől és regenerálódó képességétől [Greenough et al., 2001.; Bennett et al., 2015.]. Az éghajlati katasztrófák, időjárási szélsőségek közé sorolhatóak a viharok, árvizek, aszályok, vulkánkitörések, földrengések, szökőárok és más geológiai folyamatok. Világszerte az árvizek a leggyakrabban előforduló természeti katasztrófák, melyek az okozott károkon kívül az emberek testi épségét, egészségét, sőt életét is

veszélyeztetik. A vízbefulladás veszélyén kívül megnövekszik a gyomor-bélrendszeri fertőzések, hasmenéssel, hányással járó állapotok gyakorisága, különösen, ha a szennyvíz- és ivóvízhálózat is sérül. A földrengés kiválthat földcsuszamlásokat, vagy hegyomlásokat is, bizonyos talajtípusok elveszíthetik szilárdságukat, úgynevezett talajfolyódás következhet be. A városokban a gázvezetékek sérülése miatt tűzvész alakulhat ki. Bár Európa nem tekinthető földrengés súlytotta övezetnek, vizsgálati periódusunkban 392 halálesetet regisztráltak, mely földrengés miatt következett be, a legtöbb Olaszországból származott. A L'aquila-i földrengés 2009. április 6-án rázta meg az olaszországi L'Aquilát, a katasztrófának legalább 309 halálos áldozata volt, és 1600 sebesült, közel 10 ezer épület rongálódott meg a rengések következtében, és több mint 65 ezren váltak hajléktalanná. A legerősebb rengés a Richter-skála szerinti 6,3-as volt [Cofini et al., 2015.].

A kihülés gyakran érinti a hajléktalanokat, létrejöhet vízbe merülés közben, illetve akár bántalmazás vagy elhanyagolás következtében akár gyerekeknél, akár idős korban is, mely esetek különösen jelentőssé teszik a kihülést a törvényszéki szakorvosok számára. Eredményeink azt mutatják, hogy a környezeti tényezők szerepe mellett más társadalmi-gazdasági tényezők is jelen vannak a közép-európai térségben, amelyek befolyásolják a kihüléssel halál bekövetkeztét. Hipotermia gyakran fordul elő alkohol és kábítószer használatával összefüggésben, mivel az etanol, illetve egyéb toxikus anyagok okozta mérgezés megakadályozza a hideg hőmérsékletre létrejövő alkalmazkodási válaszok megjelenését [Palmiere et al., 2014.].

A vizsgált európai országokban a vízbefulladás volt a második leggyakoribb környezeti baleset. Vízbe fulladásról beszélünk, mikor vízbe merülés során, a víz elárasztva és mechanikusan elzárva a légutakat, megakadályozza a légzést, így halálhoz vezet [Handley, 2014.]. Eseteinkben a vízbefulladás természetes vizekben (tó, tenger, folyó, stb.) következett be. Ez a természeti baleset a világ más részein is nagy jelentőséggel bír, mivel legtöbbször a halálos kimenetelű vízbe esés és fulladás a gyermekek és fiatal felnőttek között fordul elő [Gilchrist et Parker, 2014.; Lin et al., 2015.]. A vízbe esést gyakran kíséri kihülés, általában abban az esetben, amikor a víz 5 °C fok alatti. Általános megfigyelés, hogy az ún. "úszási képtelenség" korábban megjelenik, mint a szisztémás hipotermia, ami a karizmok nagyfokú lehülésével magyarázható [Ducharme et Lounsbury, 2007.]. A hideg vízbe merülés gyakran vált ki szívritmuszavarokat is. Az elmerülés, illetve a visszatartott lélegzet hirtelen kiengedése két erős és egymással

ellentétes hatású válaszreakciót aktivál, melyek az úgynevezett „hideg sokk válasz”, ill. „merülési válasz”. Az előbbi hatására fokozódik a szimpatikus aktivitás, gyorsul a szívfrekvencia, míg a második hatás a paraszimpatikus aktivitást fokozza és bradikardiához vezet [Shattock et Tipton, 2012.].

A közép-európai lakosságnak egészen a közelmúltig nem kellett tömeges haláleseteket okozó szélsőséges időjárási eseményekkel szembesülnie, ugyanakkor azonban számos tudományos közlemény jelent meg a természeti katasztrófákról és egészségügyi hatásaikról Ázsiából [Valck, 2006.], az Egyesült Államokból [Greenough et al., 2001.; Dominici et al., 2005.] és Nyugat-Európából [Gerritsen, 2005.]. Ezzel szemben az elmúlt két évtizedben az egyik jelentős éghajlati változás, hogy a mérsékelt szélességi fokokon, például Közép-Európában, a tél enyhébbé vált, ami megnövelheti a kockázatát az észak-atlanti viharok mélyebbre való betörésének a nyugat- és közép-európai régiókba [Berz, 2005.; Pieczka et al., 2010.]. A Közép-Európában tapasztalható kedvező és kellemes klíma nem zárja ki a halálos kimenetelű meteorológiai és környezeti tényezők okozta balesetek lehetőségét, mivel egy igen kisfokú eltolódás az éghajlati tényezőkben egy sokkal jelentősebb hatást indukálhat az időjárási viszonyokban.

## Összefoglalás

A klímaváltozás számos mezőgazdasági, gazdasági, és szociális következményeit intenzíven vizsgálták az utóbbi évtizedekben. Annak ellenére, hogy az éghajlati tényezők egészségügyi hatásai már évszázadok óta ismertek, a tudomány mind ez ideig adós maradt az éghajlatváltozás átfogó orvos-biológiai vonatkozású elemzésével, a klímamodellek egészségügyi szempontjainak feltárásával. Megkezdődött ugyan a klímaváltozás egészségügyi hatások vizsgálata, azonban várható, hogy a közeljövőben a kutatás egyre intenzívebb és komplex lesz. Az éghajlatváltozás korunk egyik legfontosabb, az emberiség jövőjét alapvetően meghatározó tényezőjévé válhat. Az elmúlt években a globális felmelegedés legfőbb okának az emberi tevékenység okozta növekvő üvegházgáz kibocsátást tekintették, aminek következtében az ember környezetét folyamatosan túlterhelte, és megváltoztatta a geo-biológiai rendszereket. Napjainkban egyre inkább előtérbe kerül az a feltételezés, mely szerint a jelenleg



tapasztalható felmelegedés a Föld klimatikus hullámzásának részjelensége, a jégkorszakok közötti ún. *interglaciális* sajátos és törvényszerű jellegzetessége. Akár az első, akár a második feltételezés miatti globális éghajlatváltozásról van szó, az emberi életre, egészségre, betegségek kialakulására igen nagy hatással lesz. Az emberi őstörténet kutatásának nagy rejtélye, vajon mi történt az emberiséggel Cro Magnon-i kultúra megjelenése (30-40 ezer év) és a civilizációnk 8-10 évezreddel ezelőtti indulása között. Úgy tudjuk, hogy az ember genetikai értelemben lényegében 30-40 ezer év óta készen áll, miért nem kezdte hát meg a kultúrát, földművelést, gazdaságot. A válasz nem elsősorban kultúr-antropológiai, hanem sokkal inkább paleo-klimatológiai. Tíz évezreddel ezelőtt a hőmérséklet megemelkedett, véget ért a jégkorszak, és ezzel együtt véget értek az éghajlat addig tapasztalt, pár száz évenként visszatérő fordulatai is, az éghajlat meleg és stabil lett, amelyen civilizáció épülhetett.

A globális felmelegedésből eredően olyan természeti jelenségek alakulnak ki, mint pl. az El Nino, árvizek, cunami, amelyek az emberi életet közvetlenül és csaknem befolyásolhatatlan mértékben veszélyeztetik. Az utóbbi években növekvő számban jelentek meg híradások, melyek a hóhullámok, hőségriadók vagy légszennyezés idején bekövetkező halálozással foglalkoztak. Napjainkban az éghajlattal összefüggő stressz, az árvizek, a fertőző betegségek egészségre ható tényezői az epidemiológiai vizsgálatok fontos kutatási témái. Tekintettel a világszerte megfigyelt klímaváltozás gyorsuló tendenciáira, és a szélsőséges éghajlati események gyakoriságának növekedésére, nem zárható ki annak lehetősége, hogy a humán alkalmazkodási reakciók olyan patofiziológiai változásokat okoznak, amelyek súlyos vagy halálos kimenetelű szövődményt okoznak.

A pontos halálteki diagnózis meghatározása esetén a mortalitási adatbázis megbízható alapot ad arra, hogy a meteorológiai paraméterek összevetésével olyan statisztikai klímamodell készüljön, mely akár a jövő évtizedek mortalitási trendjét is előre jelezheti. A halálteki idősorok elemzésekor az időjárási tényezők szerepének vizsgálatában elengedhetetlen tudományos igényű meteorológiai elemzések elvégzése. A tudomány és a technológia fejlődésének eredményeképpen a modern civilizáció embere a természettel, időjárással szemben biztonságban érzi magát, ami egy olyan közösségi érzést (*sensus communis*) indukál, hogy magunkat a természettől függetlennek ítéljük, és az általános jellegű természeti események láttán fölényt érzünk.

A klímaváltozás és a természeti katasztrófák láttán azonban felmerül a kérdés, hogy mindez mely okok miatt történik, és milyen hatással lesz az emberi egészségre, ezen keresztül a társadalomra, civilizációra, és hogy a természeti környezet drasztikus változása egyáltalán túlélhető-e az ember számára. A természeti környezet megváltozása és hatásai nemcsak a múlt érdekes eseményeinek tekinthetőek, hanem sokkal izgalmasabb az a kérdés, hogy hogyan hatnak a meteorológiai tényezők az emberi egészségre a jövőben, és hogyan határozzák meg az emberi faj létezését a Földön.

A környezet-meteorológiai tényezők, mint potenciális rizikó faktorok a napjainkban tapasztalható klímaváltozás kapcsán különös jelentőséggel bírnak, a morbiditási és mortalitási tendenciákat érdemben befolyásolhatják. A környezeti tényezők hatásai és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggéseinek vizsgálata különböző módszerekkel történhet. Vizsgálataink során epidemiológiai és patomorfológiai elemzéseket, post mortem képalkotó vizsgálatokat, MDCT-angiográfiával kombinált korróziós technikát alkalmaztunk, genetikai vizsgálatokat végeztünk. Az alkalmazott virtuális post mortem kardiovaszkuláris diagnosztika, a koszorúverőerek kvalitatív és kvantitatív elemzése lehetővé teszi a koszorúverőér-rendszer egészének, az anasztomózisoknak, a stentelt koszorúverőereknek a megítélését, a kardiológiai intervenciók szövödményeinek az értékelését. Az időjárási tényezők és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti kapcsolat mára már általánosan elfogadott, és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere egyre jobban feltérképezetté válik. Ugyanakkor még nincsenek arra vonatkozó bizonyító értékű vizsgálatok, hogy összefüggés lenne az időjárási tényezők változására adott szervezeti válaszreakciók és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere között. Tekintettel az éghajlatváltozás hatásainak jelentőségére, a jövő orvosmeteorológiai kutatásának fontos célkitűzése lehet a klímaadaptáció és a genetikai tényezők közötti összefüggés igazolása. A post mortem morfológiai vizsgálatok eredményei meghatározhatják nemcsak az igazságügyi orvostan szakterületéhez kötődő laboratóriumi elemzések irányát és céljait, hanem hozzájárulhatnak a klinikai diagnosztika és terápia fejlődéséhez is. A környezet-meteorológiai tényezők jelentőségének felismerése azon paradigmaváltáshoz vezet, mely újszerű szemlélettel, a mortalitási tendenciák felismerésével vezet a hatékony prevenciók stratégia kidolgozásához.

### **Köszönetnyilvánítás**

Hálás köszönetemet fejezem ki mindazoknak, akik szakmai és tudományos munkámat segítették: dr. Borka Katalin, prof. Caroline Blackwell, dr. Dunay György, dr. Csukás Zsuzsanna, prof. Bartholy Judit, dr. Fehér Szilvia, dr. Halász Judit, dr. Kardos Magdolna, dr. Karlinger Kinga, prof. Kárpáti Sarolta, prof. Keller Éva, dr. Keszler Gergely, dr. Kosztya Sándor, dr. Kristóf István, dr. Lovas Attila, dr. Marcsa Boglárka, dr. Nagy Anikó, dr. Nemeskéri Ágnes, dr. Pongrácz Rita, prof. Rozgonyi Ferenc, prof. Sasvári Mária, prof. Akiko Sawaguchi, prof. Toshiko Sawaguchi, prof. Sótonyi Péter, dr. Szilágyi Brigitta, prof. Marika Váli, dr. Vereckei Edit.

*A dolgozat alapjául szolgáló tudományos közlemények:*

Nagy A., **Törő K** (szerk). Gyermekbántalmazás. Medicina Kiadó Kft., ISBN 978-963-226-583-4, Budapest, 2016.

**Törő K** (szerk). Az éghajlatváltozás hatásai az emberi szervezetre. Medicina Kiadó Kft., ISBN 978-963-226-281-9, Budapest, 2010.

**Törő K, Rausz E, Keller E.** Sudden death due to ischemic heart disease among adolescents and young adults before and after the socio-economic changes in 1989 of Hungary. *Arch Med Sadowej Kryminol.* 2007 Oct-Dec;57(4):394-8.

**Törő K, Bartholy J, Pongrácz R, Kis Z, Keller E, Dunay G.** Evaluation of meteorological factors on sudden cardiovascular death. *J Forensic Leg Med.* 2010;17(5):236-42.

**Törő K, Väli M, Lepik D, Tuusov J, Dunay G, Marcsa B, Pauliukevicius A, Raudys R, Caplinskiene M.** Characteristics of cardiovascular deaths in forensic medical cases in Budapest, Vilnius and Tallinn. *J Forensic Leg Med.* 2013 Nov;20(8):968-71

**Törő K, Pongrácz R, Bartholy J, Váradi-T A, Marcsa B, Szilágyi B, Lovas A, Dunay G, Sótanyi P.** Evaluation of meteorological and epidemiological characteristics of fatal pulmonary embolism. *Int J Biometeorol.* 2015;60(3):351-359.

Kristóf I, **Törő K, Kardos M, Czirják I, Dunay Gy, Nemeskéri Á.** Sudden death due to infiltration of left bundle branches by interventricular septal cardiac fibroma. *J Forensic Sci.* 2012 Nov;57(6):1669-74

Nemeskéri Á, Matlakovics B, Dudás I, Molnár B, Bartykowski A, Kiss M, **Törő K, Karlinger K.** Combination of post mortem coronary angiography, corrosion cast method and multi-slice computed tomography (MSCT) for diagnostic

*improvement in pathology and forensics. Interventional Medicine and Applied Science, 2009;1(1):20-34.*

*Marcza B, Dénes R, Vörös K, Rácz G, Sasvári-Székely M, Rónai Z, **Törő K**, Keszler G. A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0132137*

*Marcza B, Vörös K, Váradi-T A, Váli M, Sótonyi P, Kovács K, **Törő K**. Environmental Accidents. Central European Journal Of Occupational And Environmental Medicine. 2015;21:(3-4):181-194.*

***Törő K**. Medicolegal Evaluation Of Environmental-Related Mortality. Edorium Journal Of Forensic Science. 2015;1:4-8.*

***Törő K**, Szilvia F, György D, Pauliukevicius A, Caplinskiene M, Raudys R, Lepik D, Tuusov J, Vali M. Fatal traffic injuries among children and adolescents in three cities (capital Budapest, Vilnius, and Tallinn). J Forensic Sci. 2011 May;56(3):617-20*

***Törő K**, Borka K, Kardos M, Kristóf I, Sótonyi P. Expression and function of C5a receptor in a fatal anaphylaxis after honey bee sting. J Forensic Sci. 2011 Mar;56(2):526-8*

***Törő K**, Dunay G, Bartholy J, Pongrácz R, Kis Z, Keller E. Relationship between suicidal cases and meteorological conditions. J Forensic Leg Med. 2009 Jul;16(5):277-9*

*Kristóf I, Vörös K, Marcza B, Váradi-T A, Kosztya S, **Törő K**. Examination of the suicide characteristics based on the scene investigation in capital Budapest (2009-2011). Journal of Forensic Sciences, 2015;60(5):1229-1233.*

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Aarnoudse AJ, Newton-Cheh C, de Bakker PI, Straus SM, Kors JA, Hofman A, Uitterlinden AG, Witteman JC, Stricker BH. Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. *Circulation*. 2007;116:10-16.
2. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension *News Physiol Sci*. 2001;16:152-6.
3. Admasu K, Debessa K. Action to protect human health from climate change: an African perspective. *Lancet*. 2015;S0140-6736(15)61139-4.
4. Aggrawal A, Pradhan M, Sreenivas M. Nail injury to the brain obfuscated by a fall from height - homicide or suicide? a case report. *Med Sci Law*. 2015;55(1):40-3.
5. Albert CM, MacRae CA, Chasman DI, Van Denburgh M, Buring JE, Manson JE, Cook NR, Newton-Cheh C. Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:222-229.
6. Almeida SP, Casimiro E, Calheiros J. Effects of apparent temperature on daily mortality in Lisbon and Oporto, Portugal. *Environ Health*. 2010;9:12.
7. Analitis A, Michelozzi P, D'Ippoliti D, De'Donato F, Menne B, Matthies F, Atkinson RW, Iñiguez C, Basagaña X, Schneider A, Lefranc A, Paldy A, Bisanti L, Katsouyanni K. Effects of heat waves on mortality: effect modification and confounding by air pollutants. *Epidemiology*. 2014 ;25(1):15-22.
8. Arakawa J, Hamabe A, Aiba T, Nagai T, Yoshida M, Touya T, Ishigami N, Hisadome H, Katsushika S, Tabata H, Miyamoto Y, Shimizu W. A novel cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) mutation in an athlete with aborted sudden cardiac death: a case of adult-onset catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Vessels*. 2015;30(6):835-40.
9. Arking DE, Juntila MJ, Goyette P, Huertas-Vazquez A, Eijgelsheim M, Blom MT, Newton-Cheh C, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Carter-Monroe N, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Boucher G, Lagacé C, Moes A, Zhao X, Kolodgie F, Rivadeneira F, Hofman A, Witteman JC, Uitterlinden AG, Marsman RF, Pazoki R, Bardai A, Koster RW, Dehghan A, Hwang SJ, Bhatnagar P, Post W, Hilton G, Prineas RJ, Li M, Köttgen A, Ehret G, Boerwinkle E, Coresh J, Kao WH, Psaty BM, Tomaselli GF, Sotoodehnia N, Siscovick DS, Burke GL, Marbán E, Spooner PM, Cupples LA, Jui J, Gunson K, Kesäniemi YA, Wilde AA, Tardif JC, O'Donnell CJ, Bezzina CR, Virmani R, Stricker BH, Tan HL, Albert CM, Chakravarti A, Rioux JD, Huikuri HV, Chugh SS. Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet*. 2011;7:e1002158.
10. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2000;21(4):315-20.
11. Axelsson A, Iversen K, Vejlstrup N, Ho C, Norsk J, Langhoff L, Ahtarovski K, Corell P, Havndrup O, Jensen M, Bundgaard H. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):123-31.
12. Baas AF, Medic J, van 'tSlot R, de Kovel CG, Zhernakova A, Geelkerken RH,

- Kranendonk SE, van Sterkenburg SM, Grobbee DE, Boll AP, Wijmenga C, Blankensteijn JD, Ruigrok YM. Association of the TGF-beta receptor genes with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:240-244.
13. Bankoff G. Constructing vulnerability: the historical, natural and social generation of flooding in metropolitan Manila. *Disasters.* 2003;27(3):224-38.
  14. Barbosa KG, Lucas-Neto A, Gama BD, Lima-Neto JC, Lucas RS, d'Ávila S. Injuries and absenteeism among motorcycle taxi drivers who are victims of traffic accidents. *J Forensic Leg Med.* 2014;26:15-18.
  15. Barnett AG, de Looper M, Fraser JF. The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths. *Aust N Z J Public Health.* 2008;32(5):408-13.
  16. Barnett AG, Hajat S, Gasparrini A, Rocklöv J. Cold and heat waves in the United States. *Environ Res.* 2012;112:218-24.
  17. Barrett JR. Increased Minimum Mortality Temperature in France: Data suggest humans are adapting to climate change. *Environ Health Perspect.* 2015;123(7):A184.
  18. Bartels SA, VanRooyen MJ. Medical complications associated with earthquakes *Lancet.* 2012;379:748-757.
  19. Bartholomew JR, Schaffer JL, McCormick GF. Air travel and venous thromboembolism: minimizing the risk. *Cleve Clin J Med.* 2011;78:111-120.
  20. Bartholy J, Mika J, Pongrácz R, Schlanger V. A globális felmelegedés éghajlati sajátosságai a Kárpát-medencében. In: ed. Takács-Sánta András: Éghajlatváltozás a világban és Magyarországon. Alinea Kiadó, 2005, Budapest, pp 105-139.
  21. Bartholy J, Pongracz R, Gelybo Gy. Climate signals of the North Atlantic Oscillation detected in the Carpathian basin. *Applied Ecology and Environmental Research.* 2009a;7:229-240.
  22. Bartholy J, Pongracz R, Lelovics E, Dezső Zs. Comparison of urban heat island effect using ground-based and satellite measurements. *Acta Climatologica et Chorologica, Universitatis Szegediensis, Tomus.* 2009b;42-43:7-15.
  23. Bartholy J, Pongracz R, Torma Cs, Pieczka I, Kardos P, Hunyady A. A comparison of observed trends and simulated changes in extreme climate indices in the Carpathian basin by the end of this century. *International Journal of Global Warming.* 2009c;1:238-252.
  24. Bartholy J, Pongracz R. Analysis of precipitation conditions for the Carpathian basin based on extreme indices in the 20th century and climate simulations for the 21st century. *Physics and Chemistry of Earth.* 2010;35:43-51.
  25. Becker D, Merkely B. Akut koronária szindróma. *Orvosi Hetilap.* 2012;153:2009-2015.
  26. Becker ML, Visser LE, Newton-Cheh C, Hofman A, Uitterlinden AG, Witteman JC, Stricker BH. A common NOS1AP genetic polymorphism is associated with increased cardiovascular mortality in users of dihydropyridine calcium channel blockers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:61-67.
  27. Belen E, Sungur A, Sungur MA. Vitamin D levels predict hospitalization and mortality in patients with heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50(1):17-22.
  28. Bello Roufai M, Li H, Sun Z. Heart-specific inhibition of protooncogene c-myc attenuates cold-induced cardiac hypertrophy. *Gene Ther.* 2007;14(19):1406-16.
  29. Bennett H, Jones R, Keating G, Woodward A, Hales S, Metcalfe S. Health and equity impacts of climate change in Aotearoa-New Zealand, and health gains from climate action. *N Z Med J.* 2014;127(1406):16-31.
  30. Bennett H, Macmillan A, Jones R. Health, fairness and New Zealand's contribution to global post-2020 climate change action. *N Z Med J.*

- 2015;128(1415):6-9.
31. Berko J, Ingram DD, Shubhayu S, Parker DJ. Deaths attributed to heat, cold and other weather events in the United States. *National Health Statistics Reports*. 2014;76:1-16.
  32. Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovasc Res*. 1999;42:339-360.
  33. Berz G. Windstorm and storm surges in Europe: loss trends and possible counter-actions from the viewpoint of an international reinsurer. *Phil Trans R Soc*. 2005;363:1431-1440.
  34. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA. Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*. 2006;113:338-344.
  35. Bhattoa HP, Nagy E, More C, Kappelmayer J, Balogh A, Kalina E, Antal-Szalmas P. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age: the HunMen Study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):179-86.
  36. Bhosle SH, Zanjad NP, Dake MD, Godbole HV. Deaths due to hanging among adolescents - A 10-year retrospective study. *J Forensic Leg Med*. 2015;29:30-3.
  37. Bieler D, Franke AF, Hentsch S, Paffrath T, Willms A, Lefering R, Kollig EW; Gunshot and stab wounds in Germany-epidemiology and outcome: analysis from the TraumaRegister DGU. *TraumaRegister DGU. Unfallchirurg*. 2014;117(11):995-1004.
  38. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1171-93.
  39. Bilora F, Manfredini R, Petrobelli F, Vettore G, Boccioletti V, Pomerri F. Chronobiology of non fatal pulmonary thromboembolism. *Panminerva Med*. 2001;43:7-10.
  40. Binti Md Isa K, Kawasaki N, Ueyama K, Sumii T, Kudo S. Effects of cold exposure and shear stress on endothelial nitric oxide synthase activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;412(2):318-22.
  41. Bjørngaard JH, Carslake D, Lund Nilsen TI, Linthorst AC, Davey Smith G, Gunnell D, Romundstad PR. Association of body mass index with depression, anxiety and suicide-an instrumental variable analysis of the HUNT Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131708.
  42. Blayney LM, Lai FA. Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death. *Pharmacol Ther*. 2009;123:151-177.
  43. Boehringer T, Bugert P, Borggrefe M, Elmas E. SCN5A mutations and polymorphisms in patients with ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *Mol Med Rep*. 2014;10:2039-2044.
  44. Bøkenes L, Alexandersen TE, Østerud B, Tveita T, Mercer JB. Physiological and haematological responses to cold exposure in the elderly. *Int J Circumpolar Health*. 2000;59(3-4):216-21.
  45. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ*. 2001;323:601-602.
  46. Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ, Sheppard MN, Cary NR, Burton JD, Chambers DR, Dawling S, Hobson HL, Pyke SD, Riemersma RA, Thompson SG. Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national



- survey. *QJM*. 2003;96:269e79.
47. Boyer L, Robitail S, Debensason D, Auquier P, San Marco JL. Media and public health: example of heat wave during summer 2003. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53:525–534.
  48. Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect*. 2002;110:859-863.
  49. Brändström H, Eriksson A, Giesbrecht G, Angquist KA, Haney M. Fatal hypothermia: an analysis from a sub-arctic region. *Int J Circumpolar Health*. 2012;71:1-7.
  50. Burrows S, Auger N, Gamache P, Hamel D. Individual and area socioeconomic inequalities in cause-specific unintentional injury mortality: 11-year follow-up study of 2.7 million Canadians. *Accid Anal Prev*. 2012;45:99-106.
  51. Bus MM, Edlund H, Allen M. Forensic analysis of mitochondrial and autosomal markers using pyrosequencing. *Methods Mol Biol*. 2015;1315:379-96.
  52. Buschmann CT, Kleber C, Tsokos M, Püschel K, Hess T, Kerner T, Stuhr M. Cooperation between emergency and forensic medicine - retrospective evaluation of pre-hospital emergency measures]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2015;50(6):392-9.
  53. Cademartiri F, Schuijff JD, Pugliese F, Mollet NR, Jukema JW, Maffei E, Kroft LJ, Palumbo A, Ardissino D, Serruys PW, Krestin GP, Van der Wall EE, de Feyter PJ, Bax JJ. Usefulness of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis. *JACC*. 2007;49:2204-2210.
  54. Cagle A, Hubbard R. Cold-related cardiac mortality in King County, Washington, USA 1980-2001. *Ann Human Biol*. 2005;32:525-537.
  55. Campbell MJ, Julious SA, Peterson CK, Tobias A. Atmospheric pressure and sudden infant death syndrome in Cook County, Chicago. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15:287-289.
  56. Cannillo M, D'Ascenzo F, Grosso Marra W, Cerrato E, Calcagno A, Omedè P, Bonora S, Mancone M, Vizza D, DiNicolantonio JJ, Pianelli M, Barbero U, Gili S, Annone U, Raviola A, Salera D, Mistretta E, Vilardi I, Colaci C, Abbate A, Zoccai GB, Moretti C, Gaita F. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus: a review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(5):383-9.
  57. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, Bang ML, Segnalini P, Gu Y, Dalton ND, Elia L, Latronico MV, Høydal M, Autore C, Russo MA, Dorn GW, Ellingsen O, Ruiz-Lozano P, Peterson KL, Croce CM, Peschle C, Condorelli G. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007;13:613-618.
  58. Carnevale R, Nocella C. Alcohol and cardiovascular disease: still unresolved underlying mechanisms. *Vascul Pharmacol*. 2012;57:69–71.
  59. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000;26(1):13-25.
  60. Cecchetto G, Amagliani A, Giraud C, Fais P, Cavarzeran F, Montisci M, Feltrin G, Viel G, Ferrara SD. MicroCT detection of gunshot residue in fresh and decomposed firearm wounds. *Int J Legal Med*. 2012;126(3):377-83.
  61. Chang KC, Barth AS, Sasano T, Kizana E, Kashiwakura Y, Zhang Y, Foster DB, Marbán E. CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(11):4477-82.

62. Chau PH, Wong M, Woo J. Ischemic heart disease hospitalization among older people in a subtropical city--Hong Kong: does winter have a greater impact than summer? *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):3845-58.
63. Chen GF, Sun Z. Effects of chronic cold exposure on the endothelin system. *J Appl Physiol*. 2006;100:1719-26.
64. Cheng J, Zhu R, Xu Z, Xu X, Wang X, Li K, Su H. Temperature variation between neighboring days and mortality: a distributed lag non-linear analysis. *Int J Public Health*. 2014;59(6):923-31.
65. Cheng Y, Kan H. Effect of the interaction between outdoor air pollution and extreme temperature on daily mortality in Shanghai, China *J Epidemiol*. 2012;22:28-36.
66. Choi YM, Shim KS, Yoon KL, Han MY, Cha SH, Kim SK, Jung JH. Transforming growth factor beta receptor II polymorphisms are associated with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2012;55:18-23.
67. Clark AR, Burrowes KS, Tawhai MH. The impact of micro-embolism size on haemodynamic changes in the pulmonary micro-circulation *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;175:365-374.
68. Clauss R, Mayes J, Hilton P, Lawrenson R. The influence of weather and environment on pulmonary embolism: pollutants and fossil fuels. *Med Hypotheses*. 2005;64:1198-1201.
69. Cofini V, Carbonelli A, Cecilia MR, Binkin N, di Orio F. Post traumatic stress disorder and coping in a sample of adult survivors of the Italian earthquake. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):353-8.
70. Confalonieri UE, Menezes JA, Margonari de Souza C. Climate change and adaptation of the health sector: the case of infectious diseases. *Virulence*. 2015;6(6):554-7.
71. Coronado R, Morrissette J, Sukhareva M, Vaughan DM. Structure and function of ryanodine receptors. *Am J Physiol*. 1994;266:C1485-1504.
72. Cox DR. Some statistical methods connected with series of events. *J Royal Statistical Society*. 1955;17:129-164.
73. Cutler MJ, Jeyaraj D, Rosenbaum DS. Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:174-180.
74. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, Ledford DK, Cecchi L, Al-Ahmad M. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):25.
75. Darke S, Ross J, Marel C, Mills KL, Slade T, Burns L, Teesson M. Patterns and correlates of attempted suicide amongst heroin users: 11-year follow-up of the Australian treatment outcome study cohort. *Psychiatry Res*. 2015;227(2-3):166-70.
76. Davis RE, Knappenberger PC, Michaels PJ, Novicoff WM. Changing heat-related mortality in the United States. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1712-1718.
77. De Blois J, Kjellstrom T, Agewall S, Ezekowitz JA, Armstrong PW, Atar D. The effects of climate change on cardiac health. *Cardiology*. 2015;131(4):209-17.
78. De Giorgio F, Grassi VM, Polacco M, Pascali VL, d'Aloja E, Arena V. Myocardial bridging and sudden cardiac death: is the actual classification exhaustive? *Int J Cardiol*. 2014;172(3):e383-4.
79. De Giorgio F, Lodise M, Quaranta G, Spagnolo AG, d'Aloja E, Pascali VL, Grassi VM. Suicidal or homicidal sharp force injuries? A review and critical

- analysis of the heterogeneity in the forensic literature. *J Forensic Sci.* 2015;60(1):S97-107.
80. De Takats G, Mayne A, Petersen WF. The meteorological factor in pulmonary embolisms. *Surgery.* 1940;7:819-827.
  81. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, Venco A, Mannucci PM, Manfredini R. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost.* 2011;106:439-447.
  82. Dentali F, Manfredini R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:403-407.
  83. Di Resta C, Pietrelli A, Sala S, Della Bella P, De Bellis G, Ferrari M, Bordoni R, Benedetti S. High throughput genetic characterization of a cohort of brugada syndrome patients. *Hum Mol Genet.* 2015;24(20):5828-35.
  84. Doberentz E, Preuss-Wössner J, Kuchelmeister K, Madea B. Histological examination of the pituitary glands in cases of fatal hypothermia. *Forensic Sci Int.* 2011;207:46-9.
  85. Dominici F, Levy JI, Louis TA. Methodological challenges and contributions in disaster epidemiology. *Epidemiol Rev.* 2005;27:9-12.
  86. Donaldson GC, Tchernjavskii VE, Ermakov SP, Bucher K, Keatinge WR. Winter mortality and cold stress in Yekaterinburg, Russia: interview survey. *BMJ.* 1998;316:514-518.
  87. Drife J. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in obese women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(3):365-76.
  88. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, Arnold K, Ruano G, Liggett SB. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:10483-8.
  89. Ducharme MB, Lounsbury DS. Self-rescue swimming in cold water: the latest advice. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:799-807.
  90. Dura G, Pándics T, Kádár M, Krisztalovics K, Kiss Z, Bodnár J, Asztalos A, Papp E. Environmental health aspects of drinking water-borne outbreak due to karst flooding: case study. *J Water Health.* 2010;8(3):513-20.
  91. Earle N, Yeo Han D, Pilbrow A, Crawford J, Smith W, Shelling AN, Cameron V, Love DR, Skinner JR. (2014) Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014;11:76-82.
  92. Edelman G, van Leeuwen TG, Aalders MC. Hyperspectral imaging for the age estimation of blood stains at the crime scene. *Forensic Sci Int.* 2012;223(1-3):72-7.
  93. Eghbali M, Tomek R, Sukhatme VP, Woods C, Bhambi B. Differential effects of transforming growth factor-beta 1 and phorbol myristate acetate on cardiac fibroblasts. Regulation of fibrillar collagen mRNAs and expression of early transcription factors. *Circ Res.* 1991;69(2):483-90.
  94. Elwood PC, Beswick A, O'Brien JR, Renaud S, Fifield R, Limb ES, Bainton D. Temperature and risk factors for ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective study. *Br Heart J.* 1993;70:520-523.
  95. European Detailed Mortality Database, World Health Organization Regional Office for Europe <http://data.euro.who.int/dmdb/>
  96. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, Buxton AE, Chen PS, Estes M, Jouven X, Kwong R, Lathrop DA, Mascette AM, Nerbonne JM, O'Rourke B, Page RL, Roden DM, Rosenbaum DS,

- Sotoodehnia N, Trayanova NA, Zheng ZJ. (2010) Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 2010;122(22):2335–2348.
97. Flevari P, Theodorakis G, Leftheriotis D, Kroupis C, Kolokathis F, Dima K, Anastasiou-Nana M, Kremastinos D. Serum markers of deranged myocardial collagen turnover: their relation to malignant ventricular arrhythmias in cardioverter-defibrillator recipients with heart failure. *Am Heart J*. 2012;164:530-537.
  98. Francia P, Adduci C, Ricotta A, Stanzione R, Sensini I, Uccellini A, Frattari A, Balla C, Cotugno M, Cappato R, Rubattu S, Volpe M. Common genetic variants in selected Ca<sup>2+</sup> signaling genes and the risk of appropriate ICD interventions in patients with heart failure. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38:169-177.
  99. Franzini-Armstrong C, Protasi F. Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions. *Physiol Rev*. 1997;77:699-729.
  100. Fujii H, Nakai K, Yonekura Y, Kono K, Goto S, Hirata M, Shinohara M, Nishi S, Fukagawa M. The Vitamin D Receptor Activator Maxacalcitol Provides Cardioprotective Effects in Diabetes Mellitus. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(6):499-507.
  101. Furberg C, Romo M, Linko E, Siltanen P, Tibbin G, Wilhelmsen L. Sudden cardiac death in Scandinavia. A report from Scandinavian coronary heart disease registers. *Acta Med Scand*. 1977;201:553–557.
  102. Gallerani M, Boari B, de Toma D, Salmi R, Manfredini R. Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit*. 2004;10:CR191-196.
  103. Gallerani M, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, Fabbri D, Contato E, Manfredini R. Seasonal variation in occurrence of pulmonary embolism: analysis of the database of the Emilia-Romagna region, Italy. *Chronobiol Int*. 2007;24:143-160.
  104. Gao T, Yun L, Gu Y, He W, Wang Z, Hou Y. Phylogenetic analysis and forensic characteristics of 12 populations using 23 Y-STR loci. *Forensic Sci Int Genet*. 2015;19:130-133.
  105. Gauthier S, Reisch T, Ajdacic-Gross V, Bartsch C. Road Traffic Suicide in Switzerland. *Traffic Inj Prev*. 2015;16(8):768-72.
  106. Gavin MC, Newton-Cheh C, Gaziano JM, Cook NR, VanDenburgh M, Albert CM. A common variant in the  $\beta$ 2-adrenergic receptor and risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2011;8:704-710.
  107. George A, Figueredo VM. Alcoholic cardiomyopathy: a review. *J Card Fail*. 2011;17:844–849.
  108. George AL, Varkony TA, Drabkin HA, Han J, Knops JF, Finley WH, Brown GB, Ward DC, Haas M. Assignment of the human heart tetrodotoxin-resistant voltage-gated Na(+) channel alpha-subunit gene (SCN5A) to band 3p21. *Cytogenet. Cell Genet*. 1995;68:67-70.
  109. Gerardi DA, Kellerman RA. Climate change and respiratory health. *J Occup Environ Med*. 2014;56(10):S49-54.
  110. Gerritsen H. What happened in 1953? The big flood in the Netherlands in retrospect. *Philos Transact Math Phys Eng Sci*. 2005;363:1271-1291.
  111. Gilchrist J, Parker EM. Racial and ethnic disparities in fatal unintentional drowning among persons less than 30 years of age-United States,

- 1999-2010. *J Safety Res.* 2014;50:139-42.
112. Girard O, Pluim BM. Improving team-sport player's physical performance with altitude training: from beliefs to scientific evidence. *Br J Sports Med.* 2013;47(1):i2-3.
113. Gitto L, Serinelli S, Busardò FP, Panebianco V, Bolino G, Maiese A. Can post-mortem computed tomography be considered an alternative for autopsy in deaths due to hemopericardium? *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(4):363-7.
114. Goggins WB, Chan EY, Yang CY. Weather, pollution, and acute myocardial infarction in Hong Kong and Taiwan. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):243-9.
115. Goklany IM. Death and death rates due to extreme weather events. *Civil Society Reports on Climate Change.* International Policy Press, London, UK. 2007.
116. Goldberg MS, Burnett RT, Yale JF, Valois MF, Brook JF. Association between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environ Res.* 2006;100:255-267.
117. Gong DY, Liu XF, Huang FJ. Clinical feature analysis of fatal pulmonary thromboembolism: experiences from 41 autopsy-confirmed cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:701-706.
118. Gore-Hyer E, Shegogue D, Markiewicz M, Lo S, Hazen-Martin D, Greene EL, Grotendorst G, Trojanowska M. TGF $\beta$  and CTGF have overlapping and distinct fibrogenic effects on human renal cells. *Am J Physiol.* 2002;283:F707-F716.
119. Greenough G, McGeehin M, Bernard SM, Trtanj J, Riad J, Engelberg D. The potential impacts of climate variability and change on health impacts of extreme weather events in the United States. *Environ Health Perspect.* 2001;109:191-198.
120. Gulácsi L, Májer I, Boncz I, Brodszky V, Merkely B, Maurovich HP, Kárpáti K. Az akut myocardialis infarctus betegségterhe Magyarországon, 2003-2005. *Orvosi Hetilap.* 2007;148:1259-1266.
121. Guo Y, Li S, Zhang Y, Armstrong B, Jaakkola JJ, Tong S, Pan X. Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China. *Heart.* 2013;99(3):195-203.
122. Gyllerup S, Lanke J, Lindholm LH, Schersten B. Cold climate is an important factor in explaining regional differences in coronary mortality even if serum cholesterol and other established risk factors are taken into account. *Scott Med J.* 1993;38:169-172.
123. Gyllerup S. Cold climate and coronary mortality in Sweden. *Int J Circumpolar Health.* 2000;59:160-163.
124. Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, Corvalan C. Climate change and human health: impacts, vulnerability and public health. *Public Health.* 2006;120:585-596.
125. Hajat S, Armstrong BG, Gouveia N, Wilkinson P. Mortality displacement of heat-related deaths: a comparison of Delhi, São Paulo, and London. *Epidemiology.* 2005;16(5):613-20.
126. Hajat S, Kovats RS, Lachowycz K. Heat-related and cold-related deaths in England and Wales: who is at risk? *Occup Environ Med.* 2007;64:93-100.
127. Han P, Cai W, Wang Y, Lam CK, Arvanitis DA, Singh VP, Chen S, Zhang H, Zhang R, Cheng H, Kranias EG. Catecholaminergic-induced

- arrhythmias in failing cardiomyocytes associated with human HRCS96A variant overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:1588-1595.
128. Handley AJ. Drowning. *BMJ.* 2014;348:g1734.
  129. Hanna EG, Tait PW. Limitations to Thermoregulation and Acclimatization Challenge Human Adaptation to Global Warming. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(7):8034-74.
  130. Harkin DW, O'Donnell M, Butler J, Blair PH, Hood JM, Barros D'Sa AA. Periods of low atmospheric pressure are associated with Ireland. *Ulster Med J.* 2005;74:113-121.
  131. Haylock MR, Hofstra N, Klein Tank AMG, Klok EJ, Jones PD, New M. A European daily high-resolution gridded dataset of surface temperature and precipitation. *J Geophys Res.* 2008;113:D20119.
  132. Healy JD. Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(10):784-9.
  133. Henríquez-Sánchez P, Doreste-Alonso J, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Gea A, Sánchez-Villegas A. Geographical and climatic factors and depression risk in the SUN project. *Eur J Public Health.* 2014;24(4):626-31.
  134. Herbst J, Heath K, Heddle R, Gilbert JD, Byard RW. Multiple bee stings, peritumoral mast cell degranulation and anaphylaxis--is there a relationship? *J Forensic Leg Med.* 2013;20(6):591-4.
  135. Hernesniemi JA, Lyytikäinen LP, Oksala N, Seppälä I, Kleber ME, Mononen N, März W, Mikkelsen J, Pessi T, Louhelainen AM, Martiskainen M, Nikus K, Klopp N, Waldenberger M, Illig T, Kähönen M, Laaksonen R, Karhunen PJ, Lehtimäki T. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2015;36(26):1669-75.
  136. Holicska Sz. Emberpróbáló időjárás – Orvosmeteorológiáról mindendinek. Athenaeum 2000 Kiadó. Budapest. 2008.
  137. Hondula DM, Barnett AG. Heat-related morbidity in brisbane, australia: spatial variation and area-level predictors. *Environ Health Perspect.* 2014;122(8):831-6.
  138. Hoshi M, Liu H, Kaufman ES, Deschênes I. Polygenic case of long QT syndrome confirmed through functional characterization informs the interpretation of genetic screening results. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015;1(4):201-205.
  139. Hugar BS, Praveen S, Vinay J, Shetty AR. Sudden death due to coronary artery insufficiency as a result of massive cardiomegaly-a case report. *Med Leg J.* 2014;82(4):164-6.
  140. Ihama Y, Fukasawa M, Ninomiya K, Kawakami Y, Nagai T, Fuke C, Miyazaki T. Anaphylactic shock caused by sting of crown-of-thorns starfish (*Acanthaster planci*). *Forensic Sci Int.* 2014;236:e5-8.
  141. Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Matsumura T, Kawabe S, Kanno M, Yazawa T, Miyamoto K. Transcriptional regulation of human ferredoxin reductase through an intronic enhancer in steroidogenic cells. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1839:33-42.
  142. Inokuchi G, Yajima D, Hayakawa M, Motomura A, Chiba F, Torimitsu S, Makino Y, Iwase H. The utility of postmortem computed tomography selective coronary angiography in parallel with autopsy. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013;9(4):506-14.

143. IPCC: Climate Change 2007. The Physical Science Basis. Working Group I Contribution to the Fourth Assessment Report of the IPCC. Edited by S. Solomon et al. 2007. Intergovernmental Panel on Climate Change, Cambridge University Press, New York. 2007.
144. Ishigami A, Hajat S, Kovats RS, Bisanti L, Rognoni M, Russo A, Paldy A. An ecological time-series study of heat-related mortality in three European cities. *Environ Health*. 2008;7:5.
145. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J*. 2014;66:S10-7.
146. Jackowski C, Schweitzer W, Thali M, Yen K, Aghayev E, Sonnenschein M, Vock P, Dirnhofer R. Virtopsy: postmortem imaging of the human heart in situ using MSCT and MRI. *Forensic Sci Int*. 2005;149:11-23.
147. Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, Zheng D, Johnson T, Bastiaenen R, Ruddy S, Talbott D, Norris KJ, Snieder H, George AL, Marshall V, Shakir S, Kannankeril PJ, Munroe PB, Camm AJ, Jeffery S, Roden DM, Behr ER. Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:841-850.
148. Jenkins JS, Michael P. Deep Venous Thrombosis: An Interventionalist's Approach. *Ochsner J*. 2014;14(4):633-40.
149. Jeong TS, Park CW, Yoo CJ, Kim EY, Kim YB, Kim WK. Association between the daily temperature range and occurrence of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2013;15(3):152-7.
150. Jones S, Duncan ER, Thomas N, Walters J, Dick MC, Height SE, Stephens AD, Thein SL, Rees DC. Windy weather and low humidity are associated with an increased number of hospital admissions for acute pain and sickle cell disease in an urban environment with a maritime temperate climate. *Br J Haematol*. 2005;131:530-533.
151. Józán P. Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon. *Orvosi Hetilap*. 2012;153:662-677.
152. Juhasz Z, Tizslavicz L, Kele B, Terhes G, Deak J, Rudas L, Kereszty E. Sudden cardiac death from parvovirus B19 myocarditis in a young man with Brugada syndrome. *J Forensic Leg Med*. 2014;25:8-13.
153. Kakizaki E, Kozawa S, Imamura N, Uchiyama T, Nishida S, Sakai M, Yukawa N. Detection of marine and freshwater bacterioplankton in immersed victims: Post-mortem bacterial invasion does not readily occur. *Forensic Sci Int*. 2011;211:9-18.
154. Kao WH, Arking DE, Post W, Rea TD, Sotoodehnia N, Prineas RJ, Bishe B, Doan BQ, Boerwinkle E, Psaty BM, Tomaselli GF, Coresh J, Siscovick DS, Marbán E, Spooner PM, Burke GL, Chakravarti A. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*. 2009;119: 940-951.
155. Kario K, Nishizawa M, Hoshida S, Shimpo M, Ishibashi Y, Kunii O, Shibuya K. Development of a disaster cardiovascular prevention network. *Lancet*. 2011;378:1125-7.
156. Katritsis E, Parashos A, Papadopoulos N. Arterial segmentation of the human spleen by post-mortem angiograms and corrosion-casts. *Angiology*. 1982;33(11):720-7.
157. Katsuya T, Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):2996-3001.

158. Kayser M. Forensic DNA Phenotyping: Predicting human appearance from crime scene material for investigative purposes. *Forensic Sci Int Genet.* 2015;pii:S1872-4973(15)00032-0.
159. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123(12):1794-1801.
160. Kelly BB, Narula J, Fuster V. Recognizing global burden of cardiovascular disease and related chronic diseases. *Mt Sinai J Med.* 2012;79:632-40.
161. Kim SE, Lim YH, Kim H. Temperature modifies the association between particulate air pollution and mortality: A multi-city study in South Korea. *Sci Total Environ.* 2015;524-525:376-83.
162. Klaver EC, Versluijs GM, Wilders R. Cardiac ion channel mutations in the sudden infant death syndrome. *Int J Cardiol.* 2011;152:162-170.
163. Kloner RA, Poole K, Perritt RL. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of more than 220,000 cases. *Circulation.* 1999;100:1630-1634.
164. Kloner RA. Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48:285-300.
165. Kolettis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:210-217.
166. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-73.
167. Kosačka U, Kiluk IE, Milewski R, Tycińska AM, Jasiewicz M, Sobkowicz B. Variation in the incidence of pulmonary embolism and related mortality depending on the season and day of the week. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):92-4.
168. Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) as a novel candidate gene of anxiety. *PLoS One.* 2013;8:e80613.
169. Kovats RS, Campbell-Lendrum D, McMichael AJ, Woodward A, Cox J. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne diseases? *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci.* 2001;356:1057-1068.
170. Kovats RS, Hajat S, Wilkinson P. Contracting patterns of mortality and hospital admission during hot weather and heat waves in Greater London, UK. *Occup Environ Med.* 2004;61:893-898.
171. Kriszbacher I, Bodis J, Csoboth I, Boncz I. The occurrence of acute myocardial infarction in relation to weather conditions. *Int J Cardiol.* 2009;135:136-138.
172. Krumin M, Shoham S. Generation of spike trains with controlled auto- and cross-correlation functions. *Neural Computation.* 2009;21:1642-1664.
173. Kulminski AM, Culminkaya IV, Ukraintseva SV, Arbeev KG, Akushevich I, Land KC, Yashin AI. Polymorphisms in the ACE and ADRB2 genes and risks of aging-associated phenotypes: the case of myocardial infarction. *Rejuvenation Res.* 2010;13:13-21.
174. Kveton V. Weather fronts and acute myocardial infarction. *Int J Biometeorol.* 1999;35:10-17.
175. La Cava A, Carbone E, Moscarella A, Barcová M, Salzano S,



- Zappacosta S, Fontana S. A novel strategy of c-myc oncogene in NK activity regulation not related to the W6/32 MHC class-I epitope. *Int J Cancer*. 1994;58(1):123-8.
176. Lahti RA, Pitkaniemi J, Jones AW, Sajantila A, Poikolainen K, Vuori E. Cause and manner of death and phase of the blood alcohol curve. *Forensic Sci Int*. 2014;244:306-12.
177. Laitinen FA, Grundmann O, Ernst EJ. Factors that influence the variability in findings of anogenital injury in adolescent/adult sexual assault victims: a review of the forensic literature. *Am J Forensic Med Pathol*. 2013;34(3):286-94.
178. Lamon BD, Hajjar DP. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol*. 2008;173(5):1253-64.
179. Lamon-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, Sherman M, Horvath K, Schaefer EJ, Asztalos BF. Changes in remnant and high-density lipoproteins associated with hormone therapy and progression of coronary artery disease in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):325-30.
180. Landini L, Leone A. Smoking and hypertension: effects on clinical, biochemical and pathological variables due to isolated or combined action on cardiovascular system. *Curr Pharm Des*. 2011;17:2987-3001.
181. Langford AM, Bolton JR, Carlin MG, Palmer R. Post-mortem toxicology: A pilot study to evaluate the use of a Bayesian network to assess the likelihood of fatality. *J Forensic Leg Med*. 2015;33:82-90.
182. Lapatto-Reiniluoto O, Vuori E, Hoppu K, Ojanperä I. Fatal poisonings in Finland during the years 2004-2009. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(6):600-5.
183. Lee M, Nordio F, Zanobetti A, Kinney P, Vautard R, Schwartz J. Acclimatization across space and time in the effects of temperature on mortality: a time-series analysis. *Environ Health*. 2014;13:89.
184. Lee S, Lee E, Park MS, Kwon BY, Kim H, Jung DH, Jo KH, Jeong MH, Rha SW. Short-term effect of temperature on daily emergency visits for acute myocardial infarction with threshold temperatures. *PLoS One*. 2014;9(4):e94070.
185. Leth PM. Computed tomography in forensic medicine. *Dan Med J*. 2015;62(6).pii: B5070.
186. Mastrolorenzo G, Petrone P, Pappalardo L, Guarino FM. Lethal thermal impact at periphery of pyroclastic surges: evidences at Pompeii. *PLoS One*. 2010;5(6):e11127.
187. Li H, Chen R, Meng X, Zhao Z, Cai J, Wang C, Yang C, Kan H. Short-term exposure to ambient air pollution and coronary heart disease mortality in 8 Chinese cities. *Int J Cardiol*. 2015;197:265-270.
188. Li MH, Abrudan JL, Dulik MC, Sasson A, Brunton J, Jayaraman V, Dugan N, Haley D, Rajagopalan R, Biswas S, Sarmady M, DeChene ET, Deardorff MA, Wilkens A, Noon SE, Scarano MI, Santani AB, White PS, Pennington J, Conlin LK, Spinner NB, Krantz ID, Vetter VL. Utility and limitations of exome sequencing as a genetic diagnostic tool for conditions associated with pediatric sudden cardiac arrest/sudden cardiac death. *Hum Genomics*. 2015;9:15.
189. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. TGF $\beta$  plays a key role in the development of cardiac fibrosis. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):418-35.
190. Lin CY, Wang YF, Lu TH, Kawach I. (2014) Unintentional drowning mortality, by age and body of water: an analysis of 60 countries. *Inj Prev*.

- 2015;21(e1):e43-50.
191. Lin HY, Wang XF, Ng-Eaton E, Weinberg RA, Lodish HF. Expression cloning of the TGF-beta type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase. *Cell*. 1992;68(4):775-85.
  192. Lin P, Gill JR. Delayed homicides and the proximate cause. *Am J Forensic Med Pathol*. 2009;30:354-357.
  193. Lowe R, Ballester J, Creswick J, Robine JM, Herrmann FR, Rodó X. Evaluating the performance of a climate-driven mortality model during heat waves and cold spells in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(2):1279-94.
  194. Lubczyńska MJ, Christophi CA, Lelieveld J. Heat-related cardiovascular mortality risk in Cyprus: a case-crossover study using a distributed lag non-linear model. *Environ Health*. 2015;14:39.
  195. Lucena J, Rico A, Vázquez R, Marín R, Martínez C, Salguero M, Miguel L. Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Legal Medicine in Seville. *J Forensic Leg Med*. 2009;16:196-201.
  196. Lunetta P, Ranta H, Cattaneo C, Piccinini A, Niskane R, Sajantila A, Penttila A. International collaboration in mass disasters involving foreign nationals within the Eu. Medico-legal investigation of Finnish victims of the Milan Linate airport SAS SK 686 aircraft accident on 8 October 2001. *Int J Legal Med*. 2003;117:204-210.
  197. Macey PM, Schluter PJ, Ford RPK. Weather and the risk of sudden infant death syndrome: the effect of wind. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:333-339.
  198. MacLean CE, Lamparello A. Forensic DNA phenotyping in criminal investigations and criminal courts: assessing and mitigating the dilemmas inherent in the science. *Recent Adv DNA Gene Seq*. 2014;8(2):104-12.
  199. Madrigano J, Ito K, Johnson S, Kinney PL, Matte T. A case-only study of vulnerability to heat wave-related mortality in New York city (2000-2011). *Environ Health Perspect*. 2015;123(7):672-8.
  200. Madrigano J, Mittleman MA, Baccarelli A, Goldberg R, Melly S, von Klot S, Schwartz J. Temperature, myocardial infarction, and mortality: effect modification by individual- and area-level characteristics. *Epidemiology*. 2013;24(3):439-46.
  201. Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Adachi-Akahane S, Kawamoto M, Komamura K, Shimizu W, Ueno K, Kamakura S, Kamatani N, Kitakaze M, Sawada J. Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel alpha subunit gene (SCN5A) in Japanese and their association with arrhythmia. *Ann Hum Genet*. 2005;69:413-428.
  202. Magnani JW, Brody JA, Prins BP, Arking DE, Lin H, Yin X, Liu CT, Morrison AC, Zhang F, Spector TD, Alonso A, Bis JC, Heckbert SR, Lumley T, Sitlani CM, Cupples LA, Lubitz SA, Soliman EZ, Pulit SL, Newton-Cheh C, O'Donnell CJ, Ellinor PT, Benjamin EJ, Muzny DM, Gibbs RA, Santibanez J, Taylor HA, Rotter JI, Lange LA, Psaty BM, Jackson R, Rich SS, Boerwinkle E, Jamshidi Y, Sotoodehnia N. Sequencing of SCN5A identifies rare and common variants associated with cardiac conduction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):365-373.
  203. Maiese A, Gitto L, De Matteis A, Panebianco V, Bolino G. Post mortem computed tomography: useful or unnecessary in gunshot wounds deaths? Two case reports. *Leg Med (Tokyo)*. 2014;16(6):357-63.

204. Manfredini R, Gallerani M, Salmi R, Dentali F, Ageno W. Winter and venous thromboembolism: a dangerous liaison? *Future Cardiol.* 2011;6:717-9.
205. Manfredini R, Imberti D, Gallerani M, Verso M, Pistelli R, Ageno W, Agnelli G. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: data from the MASTER Registry. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15:309-315.
206. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, Teodorescu C, Narayanan K, Jouven X, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. *Circulation.* 2015;131(16):1384-91.
207. Marinetti LJ, Ehlers BJ. A series of forensic toxicology and drug seizure cases involving illicit fentanyl alone and in combination with heroin, cocaine or heroin and cocaine. *J Anal Toxicol.* 2014;38(8):592-8.
208. Massague J. TGF- $\beta$  signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:753-791.
209. McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA, Witte DP, Fortner CN, Paul RJ, Liggett SB. Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway smooth muscle alters myocyte function and ablates bronchial hyperreactivity. *J Biol Chem.* 1999;274(45):32241-7.
210. McMichael AJ, Friel S, Nyong A, Corvolan C. Global environmental change and health: impacts, inequalities, and the health sector. *BMJ.* 2008b;336:191-194.
211. McMichael AJ, Wilkinson P, Kovats RS, Pattenden S, Hajat S, Armstrong B, Vajanapoom N, Niciu EM, Mahomed H, Kingkeow C, Kosnik M, O'Neill MS, Romieu I, Ramirez-Aguilar M, Barreto ML, Gouveia N, Nikiforov B. International study of temperature, heat and urban mortality: the 'ISOTHURM' project. *Int J Epidemiol.* 2008a;37(5):1121-31.
212. McMichael AJ, Woodruff R, Hales S. Climate change and human health: present and future risks. *Lancet.* 2006;367:859-869.
213. McMichael AJ. Extreme weather events and infectious disease outbreaks. *Virulence.* 2015;13:1-5.
214. Menaker J, Stein DM, Scalea TM. Pulmonary embolism after injury: more common than we think? *J Trauma.* 2009;67:1244-1249.
215. Meral M, Mirici A, Aslan S, Akgun M, Kaynar H, Saglam L, Gorguner M. Barometric pressure and the incidence of pulmonary embolism. *Chest.* 2005;128:2190-2194.
216. Mercer JB. Cold – an underrated risk factor for health. *Environ Res.* 2003;92:8–13.
217. Mergl R, Koburger N, Heinrichs K, Székely A, Tóth MD, Coyne J, Quintão S, Arensman E, Coffey C, Maxwell M, Värnik A, van Audenhove C, McDaid D, Sarchiapone M, Schmidtke A, Genz A, Gusmão R, Hegerl U. What are reasons for the large gender differences in the lethality of suicidal acts? An Epidemiological Analysis in Four European Countries. *PLoS One.* 2015;10(7):e0129062.
218. Messner T, Lundberg V, Wikström B. The Arctic oscillation and incidence of acute myocardial infarction. *J Internal Med.* 2003;253:666-670.
219. Messner T. Weather change – a cause of myocardial infarction. Barometric pressure over the Arctic region affects the number of sudden cardiac death cases. *Kakartidningen.* 2004;101:2888-2890.
220. Michaud K, Grabherr S, Doenz F, Mangin P. Evaluation of postmortem MDCT and MDCT-angiography for the investigation of sudden cardiac death related to atherosclerotic coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging.*

- 2012;28(7):1807-22.
221. Michaud K, Grabherr S, Jackowski C, Bollmann MD, Doenz F, Mangin P. Postmortem imaging of sudden cardiac death. *Int J Legal Med.* 2014;128(1):127-37.
  222. Miller D, Wang L, Zhong J. Sodium channels, cardiac arrhythmia, and therapeutic strategy. *Adv Pharmacol.* 2004;70:367-392.
  223. Milo-Cotter O, Setter I, Uriel N, Kaluski E, Vered Z, Golik A, Cotter G. The daily incidence of acute heart failure is correlated with low minimal night temperature: cold immersion pulmonary edema revisited? *J Card Fail.* 2006;12(2):114-9.
  224. Minh An DT, Ngoc NT, Nilsson M. Influenza-like illness in a Vietnamese province: epidemiology in correlation with weather factors and determinants from the surveillance system. *Glob Health Action.* 2014;7:23073.
  225. Miyazato T, Ishikawa T, Michiue T, Maeda H. Molecular pathology of pulmonary surfactants and cytokines in drowning compared with other asphyxiation and fatal hypothermia. *Int J Legal Med.* 2012;126:581-7.
  226. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N. (2004) Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(8):855-60.
  227. Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. (2014) Right Ventricular Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation.* 2014;130(25):2310-20.
  228. Mokrane FZ, Savall F, Rérolle C, Blanc A, Saint Martin P, Rousseau H, Rougé D, Telmon N, Dedouit F. The usefulness of post-mortem CT angiography in injuries caused by falling from considerable heights: three fatal cases. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(11):1085-90.
  229. Molina DK, DiMaio V, Cave R. Gunshot wounds: a review of firearm type, range, and location as pertaining to manner of death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34(4):366-71.
  230. Molnar E, Lazary J, Benko A, Gonda X, Pap D, Mekli K, Juhasz G, Kovacs G, Kurimay T, Rihmer Z, Bagdy G. Seasonality and winter-type seasonal depression are associated with the rs731779 polymorphism of the serotonin-2A receptor gene. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(9):655-62.
  231. Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115:518-26.
  232. Morita N, Hayashi H. Mechanism of ventricular fibrillation in the aged hearts exposed to glycolytic inhibition. A new model of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(Suppl A):420A.
  233. Murayama M, Kumaroo KK. Inhibitors of ex vivo aggregation of human platelets induced by decompression during reduced barometric pressure. *Thromb Res.* 1986;42 pp.511-516.
  234. Murty OP, Kian CK, Ari Husin MH, Nanta Kumar RK, Mohammed Yusuf WY. Fatal lightning strikes in Malaysia. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009;30:246-51.
  235. Myung HN, Jang JY. Causes of death and demographic characteristics of victims of meteorological disasters in Korea from 1990 to 2008. *Environ Health.* 2011;10:82.
  236. Naesgaard PA, León de la Fuente RA, Nilsen ST, Pönitz V, Brügger-

- Andersen T, Grundt H, Staines H, Nilsen DW. Suggested Cut-Off Values for Vitamin D as a Risk Marker for Total and Cardiac Death in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:4.
237. Nakaji S, Parodi S, Fontana V, Umeda T, Suzuki K, Sakamoto IJ, Fukuda S, Wada S, Sugawara K. Seasonal changes in mortality rates from main causes of death in Japan (1970-1999). *Eur J Epidemiol.* 2004;19:905-913.
238. Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, Kaitani K, Amano M, Hayama Y, Onishi N, Tamaki Y, Miyake M, Tamura T, Kondo H, Motooka M, Izumi C, Nakagawa Y, Horie M. A novel SCN5A mutation demonstrating a variety of clinical phenotypes in familial sick sinus syndrome. *Intern Med.* 2013;52:1805-1808.
239. Nakamura K, Funabashi N, Uehara M, Suzuki K, Terao M, Okubo K, Mita Y, Maeda F, Komuro I. Impairment factors for evaluating the patency of drug-eluting stents and bare metal stents in coronary arteries by 64-slice computed tomography versus conventional coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2008;130:349-356.
240. Naneix AL, Périer MC, Beganton F, Jouven X, Lorin de la Grandmaison G. Sudden adult death: an autopsy series of 534 cases with gender and control comparison. *J Forensic Leg Med.* 2015;32:10-5.
241. Natural Catastrophes in 2012 Dominated by U.S. Weather Extremes Worldwatch Institute May 29, 2013.
242. Newton GE, Azevedo ER, Parker JD. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2-receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation.* 1999;99:2402-7.
243. Ng YS, Grady JP, Lax NZ, Bourke JP, Alston CL, Hardy SA, Falkous G, Schaefer AG, Radunovic A, Mohiddin SA, Ralph M, Alhakim A, Taylor RW, McFarland R, Turnbull DM, Gorman GS. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G-related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults. *Eur Heart J.* 2015;17.pii: ehv306.
244. Nicoll A, Ciancio BC, Lopez K, Chavarrias V, Mølbak K, Pebody R, Pedzinski B, Penttinen P, van der Sande M, Snacken R, Van Kerkhove. Influenza-related deaths-available methods for estimating numbers and detecting patterns for seasonal and pandemic influenza in Europe. *Euro Surveill.* 2012;17:pii:20162.
245. Nielsen J, Mazick A, Glismann S, Mølbak K. Excess mortality related to seasonal influenza and extreme temperatures in Denmark, 1994-2010. *BMC Infect Dis.* 2011;11:350-3.
246. Nielsen PR, Gheorghe A, Lynnerup N. Forensic aspects of carbon monoxide poisoning by charcoal burning in Denmark, 2008-2012: an autopsy based study. *Forensic Sci Med Pathol.* 2014;10(3):390-4.
247. Nikolić S, Zivković M, Zivković V, Juković F. Hypothermia as the cause of death in forensic pathology: autopsy study. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138:467-72.
248. Nimako K, Poloniecki J, Draper A, Rahman T. Seasonal variability and meteorological factors: retrospective study of the incidence of pulmonary embolism from a large United Kingdom teaching hospital. *Respir Care.* 2012;57:1267-1272.
249. Nishiyama K, Johnson JV. Karoshi--death from overwork: occupational health consequences of Japanese production management. *Int J Health Serv.* 1997;27(4):625-41.
250. Okada H, Kikuta T, Kobayashi T, Inoue T, Kanno Y, Takigawa M,

- Sugaya T, Kopp JB, Suzuki H. Connective tissue growth factor expressed in tubular epithelium plays a pivotal role in renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:133-143.
251. Orlik J, McVey J. Deep vein thrombosis and bilateral pulmonary embolism following minor trauma to the popliteal fossa: could this have been avoided? *CJEM.* 2011;13:122-126.
252. Oudin Åström D, Schifano P, Asta F, Lallo A, Michelozzi P, Rocklöv J, Forsberg B. The effect of heat waves on mortality in susceptible groups: a cohort study of a mediterranean and a northern European City. *Environ Health.* 2015;14:30-33.
253. Owada M, Aizawa Y, Kurihara K, Tanabe N, Aizaki T, Izumi T. Risk factors and triggers of sudden death in the working generation: an autopsy proven case-control study. *Tohoku J Exp Med.* 1999;189(4):245-58.
254. Öztuna F, Ozsu S, Topbaş M, Bülbül Y, Koşucu P, Özlü T. Meteorological parameters and seasonal variations in pulmonary thromboembolism. *Am J Emerg Med.* 2008;26:1035-1041.
255. Palmiere C, Teresiński G, Hejna P. Postmortem diagnosis of hypothermia. *Int J Legal Med.* 2014;128:607-14.
256. Papadakis M, Sharma S, Cox S, Sheppard MN, Panoulas VF, Behr ER. The magnitude of sudden cardiac death in the young: a death certificate-based review in England and Wales. *Europace.* 2009;11:1353e8.
257. Parham PE, Waldock J, Christophides GK, Hemming D, Agosto F, Evans KJ, Fefferman N, Gaff H, Gumel A, LaDeau S, Lenhart S, Mickens RE, Naumova EN, Ostfeld RS, Ready PD, Thomas MB, Velasco-Hernandez J, Michael E. Climate, environmental and socio-economic change: weighing up the balance in vector-borne disease transmission. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1665).pii: 20130551.
258. Park JK, Martin LJ, Zhang X, Jegga AG, Benson DW. Genetic variants in SCN5A promoter are associated with arrhythmia phenotype severity in patients with heterozygous loss-of-function mutation. *Heart Rhythm.* 2012;9:1090-1096.
259. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):203-10.
260. Patlak J. Molecular kinetics of voltage-dependent Na<sup>+</sup> channels. *Physiol Rev.* 1991;71(4):1047-1080.
261. Petersen M, Andersen JT, Hjelvang BR, Broedbaek K, Afzal S, Nyegaard M, Børghlum AD, Stender S, Køber L, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart-failure patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:556-565.
262. Phillips C, Amigo J, Carracedo Á, Lareu MV. Tetra-allelic SNPs: Informative forensic markers compiled from public whole-genome sequence data. *Forensic Sci Int Genet.* 2015;19:100-106.
263. Pieczka I, Bartholy J, Pongrácz R, Hunyady A. Climate Change Scenarios for Hungary Based on Numerical Simulations with a Dynamical Climate Model. *Large-Scale Scientific Computing.* 2010;5910:613-620.
264. Piercefield E, Wendling T, Archer P, Mallonee S. Winter storm-related injuries in Oklahoma, January 2007. *J Safety Res.* 2011;42:27-32.
265. Pongracz R., Bartholy J., Dezso Zs. Application of remotely sensed thermal information to urban climatology of Central European cities. *Physics*

- and Chemistry of Earth. 2010;35:95-99.
266. Pongracz R., Bartholy J., Szabo P., Gelybo Gy. A comparison of observed trends and simulated changes in extreme climate indices in the Carpathian basin by the end of this century. *International Journal of Global Warming*. 2009;1:336-355.
  267. Poulsen K, Simonsen J. Computed tomography as routine in connection with medico-legal autopsies. *Forensic Sci Int*. 2007;171:190-197.
  268. Putzke HP, Mobius C, Gunther U, Bargenda M, Dobberphul J. The incidence of fatal lung emboli with special reference to the underlying disease and the effect of weather. *Z Gesamte Inn Med*. 1989;15:106-110.
  269. Qi X, Hu W, Page A, Tong S. Associations between climate variability, unemployment and suicide in Australia: a multicity study. *BMC Psychiatry*. 2015;15:114.
  270. Rah BR, Katz RJ, Waaserman AG, Reiner JS. Post-mortem three-dimensional reconstruction of the entire coronary arterial circulation using electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2001;104:3168.
  271. Ran Y, Chen J, Li N, Zhang W, Feng L, Wang R, Hui R, Zhang S, Pu J. Common RyR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119:215-223.
  272. Rehill N, Armstrong B, Wilkinson P. Clarifying life lost due to cold and heat: a new approach using annual time series. *BMJ Open*. 2015;5(4):e005640.
  273. Revnitskaia LA, Ivanina TV, Ivanina AA. The role of forensic medical expertise of material evidence in the investigations into the cases of sexual offence. *Sud Med Ekspert*. 2014;57(6):18-21.
  274. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, Ottesen GL, Haunsø S, Holst AG, Tfelt-Hansen J. Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a noncompetitive athlete population aged 12 to 49 years: data from an unselected nationwide study in Denmark. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1673-81.
  275. Roberts R. Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:9-21.
  276. Rohlf's RV, Aguiar VR, Lohmueller KE, Castro AM, Ferreira AC, Almeida VC, Louro ID, Nielsen R. Fitting the Balding-Nichols model to forensic databases. *Forensic Sci Int Genet*. 2015;19:86-91.
  277. Rosenfeld HE, Tsokos M, Byard RW. The association between body mass index and pulmonary thromboembolism in an autopsy population. *J Forensic Sci*. 2012;57:1336-1338.
  278. Ross SG, Thali MJ, Bolliger S, Germerott T, Ruder TD, Flach PM. Sudden death after chest pain: feasibility of virtual autopsy with postmortem CT angiography and biopsy. *Radiology*. 2012;264(1):250-9.
  279. Sabre L, Remmer S, Adams A, Väli M, Rekand T, Asser T, Kõrv J. Impact of fatal cases on the epidemiology of traumatic spinal cord injury in Estonia. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):768-72.
  280. Sadowski M, Ząbczyk M, Undas A. Coronary thrombus composition: Links with inflammation, platelet and endothelial markers. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):555-561.
  281. Salamati P, Razavi SM. The late clinical and forensic symptoms and signs of sulfur mustard. *Burns*. 2015;pii:S0305-4179(15)00066-2.
  282. Schaffer A, Muscatello D, Broome R, Corbett S, Smith W. Emergency department visits, ambulance calls, and mortality associated with an exceptional heat wave in Sydney, Australia, 2011: a time-series analysis.

- Environ Health. 2012;11:3.
283. Schindler T, Dettmeyer RB, Wollersen H. Cause and manner of death in the autopsy material of the Institute of Forensic Medicine, Justus Liebig University Giessen, from 2002-2006. *Arch Kriminol.* 2014;234(1-2):10-8.
  284. Schmidt PH, Padosch SA, Rothschild MA, Madea B. Forensic case profiling aspects on multiple homicides from the Cologne-Bonn metropolitan area 1985-2000. *Forensic Sci Int.* 2005;153:168-73.
  285. Schwark T, Heinrich A, von Wurmb-Schwark N. Genetic identification of highly putrefied bodies using DNA from soft tissues. *Int J Legal Med.* 2011;125:891-894.
  286. Scott R. Climate change 2007. *BMJ.* 2007;335:1318-1319.
  287. Sears CE, Bryant SM, Ashley EA, Lygate CA, Rakovic S, Wallis HL, Neubauer S, Terrar DA, Casadei B. Cardiac neuronal nitric oxide synthase isoform regulates myocardial contraction and calcium handling. *Circ Res.* 2003;92(5):e52-9.
  288. Seki N, Ohira M, Nagase T, Ishikawa K, Miyajima N, Nakajima D, Nomura N, Ohara O. Characterization of cDNA clones in size-fractionated cDNA libraries from human brain. *DNA Res.* 1997;4:345-349.
  289. Semsarian C, Sweeting J, Ackerman MJ. Sudden cardiac death in athletes. *Br J Sports Med.* 2015;49(15):1017-23.
  290. Sewal RK, Saini VK, Medhi B. Forensic pharmacovigilance: Newer dimension of pharmacovigilance. *J Forensic Leg Med.* 2015;34:113-8.
  291. Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation.* 2005;112: 2517-2529.
  292. Shan L, Makita N, Xing Y, Watanabe S, Futatani T, Ye F, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Hirono K, Uese K, Ichida F, Miyawaki T, Origasa H, Bowles NE, Towbin JA. SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. *Mol Genet Metab.* 2008;93(4):468-74.
  293. Shaposhnikov D, Revich B, Gurfinkel Y, Naumova E. The influence of meteorological and geomagnetic factors on acute myocardial infarction and brain stroke in Moscow, Russia. *Int J Biometeorol.* 2014;58(5):799-808.
  294. Sharma BR. Disaster management following explosion. *Am J Disaster Med.* 2008;3:113-119.
  295. Shattock MJ, Tipton MJ. Autonomic Conflict: a different way to die during cold water immersion? *J Physiol.* 2012;590:3219-30.
  296. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:443-53.
  297. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009;335(1):191-203.
  298. Simkó J, Szabó Z, Barta K, Ujvárosi D, Nánási P, Lőrincz I. Molecular and genetic background of sudden cardiac death. *Orv Hetilap.* 2012;153(50):1967-83.
  299. Simon F, Lopez-Abente G, Ballester E, Martinez F. Mortality in Spain during the heat waves of summer 2003. *Euro Surveill.* 2005;10:156-160.
  300. Sitar J. Correlation of certain parameters of solar winds and sudden cardiovascular deaths. *Cas Lek Cesk.* 1991;130:44-47.
  301. Smith JG, Newton-Cheh C. Genome-wide association studies of late-onset cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;pii:S0022-2828(15)00105-4.
  302. Sogawa N, Michiue T, Kawamoto O, Oritani S, Ishikawa T, Maeda H.



- Postmortem virtual volumetry of the heart and lung in situ using CT data for investigating terminal cardiopulmonary pathophysiology in forensic autopsy. *Leg Med (Tokyo)*. 2014;S1344-6223(14):00036-4.
303. Son MK, Ki CS, Park SJ, Huh J, Kim JS, On YK. Genetic mutation in Korean patients of sudden cardiac arrest as a surrogating marker of idiopathic ventricular arrhythmia. *J Korean Med Sci*. 2013;28:1021-1026.
  304. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardio*. 1998;3:1226–1233.
  305. Staskiewicz G, Czekajska-Chehab E, Przegalinski J, Maciejewski M, Pachowicz M, Drop A. Meteorological parameters and severity of acute pulmonary embolism episodes. *Ann Agric Environ Med*. 2011;18:127-130.
  306. Staskiewicz G, Torres K, Czekajska-Chehab E, Pachowicz M, Torres A, Radej S, Opielak G, Maciejewski R, Drop A. Low atmospheric pressure and humidity are related with more frequent pulmonary embolism episodes in male patients. *Ann Agric Environ Med*. 2010;17:163-167.
  307. Stein PD, Kayali F, Beemath A, Skaf E, Alnas M, Alesh I, Olson RE. Mortality from acute pulmonary embolism according to season. *Chest*. 2005;128:3156-3158.
  308. Sukhai A, Jones AP, Love BS, Haynes R. Temporal variations in road traffic fatalities in South Africa. *Accid Anal Prev*. 2011;43:421-8.
  309. Sumukadas D, Witham M, Struthers A, McMurdo M. Day length and weather conditions profoundly affect physical activity levels in older functionally impaired people. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:305–309.
  310. Sun Z, Cade JR, Fregly MJ, Rowland NE. Effect of chronic treatment with propranolol on the cardiovascular responses to chronic cold exposure. *Physiol Behav*. 1997;62(2):379-84.
  311. Sun Z, Cade R, Zhang Z, Alouidor J, Van H. Angiotensinogen gene knockout delays and attenuates cold-induced hypertension. *Hypertension*. 2003;41(2):322-7.
  312. Sun Z. Cardiovascular responses to cold temperature. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011;2:495–503.
  313. Sun Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(6):F1472-7.
  314. Takács-Sánta A. Éghajlatváltozás a világban és Magyarországon. Alinea Kiadó. Budapest. 2005.
  315. Takada K, Nagashima M, Takada H, Sugita S, Harrell JS. Sudden death in school children: role of physical activities and meteorological conditions. *Pediatr Int*. 1999;41:151-156.
  316. Takagi H, Watanabe T, Mizuno Y, Kawai N, Umemoto T; All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) Group. Meteorology in ruptured abdominal aortic aneurysm: an institutional study and a meta-analysis of published studies reporting atmospheric pressure. *Int Angiol*. 2014;33(6):553-9.
  317. Tateishi H, Yano M, Mochizuki M, Suetomi T, Ono M, Xu X, Uchinoumi H, Okuda S, Oda T, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Defective domain-domain interactions within the ryanodine receptor as a critical cause of diastolic Ca<sup>2+</sup> leak in failing hearts. *Cardiovasc Res*. 2009;81:536-545.

318. Ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(11):857-869.
319. Tominaga M, Michiue T, Inamori-Kawamoto O, Hishmat AM, Oritani S, Takama M, Ishikawa T, Maeda H. Efficacy of drug screening in forensic autopsy: retrospective investigation of routine toxicological findings. *Leg Med (Tokyo).* 2015;17(3):172-6.
320. Torma Cs, Coppola E, Giorgi F, Bartholy J, Pongracz R. Validation of a high resolution version of the regional climate model RegCM3 over the Carpathian Basin. *Journal of Hydrometeorology.* 2010;12:84-100.
321. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circ J.* 2014;78(10):2347-56.
322. Trájer A, Bede-Fazekas Á, Hufnagel L, Bobvos J, Páldy A. The paradox of the binomial *Ixodes ricinus* activity and the observed unimodal Lyme borreliosis season in Hungary. *Int J Environ Health Res.* 2014;24(3):226-45.
323. Trájer A, Bobvos J, Páldy A, Krisztalovics K. Association between incidence of Lyme disease and spring-early summer season temperature changes in Hungary-1998-2010. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(2):245-51.
324. Treuer AV, Gonzalez DR. NOS1AP modulates intracellular Ca(2+) in cardiac myocytes and is up-regulated in dystrophic cardiomyopathy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2014;6(1):37-46.
325. Tseng ZH, Vittinghoff E, Musone SL, Lin F, Whiteman D, Pawlikowska L, Kwok PY, Olgin JE, Aouizerat BE. Association of TGFBR2 polymorphism with risk of sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2009;6:1745-1750.
326. Turk EE. Hypothermia. *Forensic Sci Med Pathol.* 2010;6:106-15.
327. Valck E. Major incident response: Collecting ante-mortem data. *Forensic Sci Int.* 2006;159:S15-S19.
328. van den Besselaar EJM, Haylock MR, van der Schrier G, Klein Tank AMG. A European daily high-resolution observational gridded data set of sea level pressure. *J Geophys Res.* 2011;116:D11110.
329. van der Wall EE. Stem cell therapy for heart disease: truly beneficial? *Neth Heart J.* 2014;22(7-8):313-5.
330. van Noord C, Aarnoudse AJ, Eijgelsheim M, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC, Stricker BH. Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(4):260-6.
331. Värnik P. Suicide in the world. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9:760-71.
332. Vincze H. Az Unió terrorizmusellenes küzdelme: perspektívák és korlátok. *Európai Szemle.* 2004;XV.37-64.
333. Vogel B, Heinemann A, Tzikas A, Poodendaen C, Gulbins H, Reichenspurner H, Püschel K, Vogel H. Post-mortem computed tomography (PMCT) and PMCT-angiography after cardiac surgery. Possibilities and limits. *Arch Med Sadowej Kryminol.* 2013;63(3):155-71.
334. Vuori I. The heart and the cold. *Ann Clin Res.* 1987;19:156-162.
335. Walker AM, Cubbon RM. Sudden cardiac death in patients with diabetes mellitus and chronic heart failure. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(4):228-33.
337. Wang XY, Guo Y, FitzGerald G, Aitken P, Tippett V, Chen D, Wang X, Tong S. The Impacts of Heatwaves on Mortality Differ with Different Study

- Periods: A Multi-City Time Series Investigation. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134233.
338. Watts N, Adger WN, Agnolucci P, Blackstock J, Byass P, Cai W, et al. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015;pii:S0140-6736(15)60854-6.
  339. Weerasinghe DP, MacIntyre CR, Rubin GL. Seasonality of coronary artery deaths in New South Wales, Australia. *Heart*. 2002;88(1):30-4.
  340. Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, Fokstuen S, Gräni C, Martos V, Medeiros Domingo A, Osculati A, Rieubland C, Sabatasso S, Saguner AM, Schyma C, Tschui J, Wyler D, Bhuiyan ZA, Fellmann F, Michaud K. Sudden cardiac death in forensic medicine - Swiss recommendations for a multidisciplinary approach. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14129.
  341. World Health Organization (2014) <http://www.who.int>
  342. World Health Organization Regional Office for Europe, (2014) European detailed mortality database <http://data.euro.who.int/dmdb/>
  343. World Health Organization: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. (2011) [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf).
  344. World Health Statistics (2014), World Health Organization, (2014) [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2014/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/)
  345. Worldwatch Institute. Natural Catastrophes in 2012 Dominated by U.S. Weather Extremes. (2013) <http://www.worldwatch.org/natural-catastrophes-2012-dominated-us-weather-extremes>
  346. Xu B, Wratten N, Charych EI, Buyske S, Firestein BL, Brzustowicz LM. Increased expression in dorsolateral prefrontal cortex of CAPON in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS Med*. 2005;2:e263. Electronic Article.
  347. Xuan le TT, Egondi T, Ngoan le T, Toan do TT, Huong le T. Seasonality in mortality and its relationship to temperature among the older population in Hanoi, Vietnam. *Glob Health Action*. 2014;7:23115.
  348. Yang L, Wong CM, Chan KP, Chau PY, Ou CQ, Chan KH, Peiris JS. Seasonal effects of influenza on mortality in a subtropical city. *BMC Infect Dis*. 2009;22:129:133.
  349. Yang P, Koopmann TT, Pfeufer A, Jalilzadeh S, Schulze-Bahr E, Käab S, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. Polymorphisms in the cardiac sodium channel promoter displaying variant in vitro expression activity. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(3):350-7.
  350. Zeng Z, Zhou J, Hou Y, Liang X, Zhang Z, Xu X, Xie Q, Li W, Huang Z. Electrophysiological characteristics of a SCN5A voltage sensors mutation R1629Q associated with Brugada syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e78382.
  351. Zhang MM, Xie X, Ma YT, Zheng YY, Yang YN, Li XM, Fu ZY, Liu F, Chen BD. Association of COX-2-765G>C genetic polymorphism with coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7412-8.
  352. Zhang Y, Wang J, Chang S, Zhou N, Xing H, Wang L, Huang C, Ma A, Huang CL, Lei M, Fraser JA. The SCN5A mutation A1180V is associated with electrocardiographic features of LQT3. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:295-300.
  353. Zimmerli L, Steurer J, Kofmehl R, Wertli MM, Held U. Validation of a diagnostic probability function for estimating probabilities of acute coronary syndrome. *BMC Emerg Med*. 2014;14(1):23.

